

HAB

NEWS LETTER

心をつなぐ命の科学

Human & Animal Bridging

Vol.17 No.1 2010 09 27

C O N T E N T S

1. <巻頭言>
我が国におけるヒト組織を用いた
研究の必要性の理解を得るために
2. <オピニオン>
ヒト組織の利活用について思うこと
(1) ヒト組織を利用した研究について
(2) 動物実験代替とヒト組織の利用はポジティブに進めよう！
(3) 研究者のインセンティブと医療の発展
(4) 「ヒト組織を用いたADME研究の活用」
3. 第17回HAB研究機構学術年会の報告
(1) 第17回HAB研究機構学術年会を終えて
(2) 特別講演
(3) 招待講演
(4) シンポジウムⅠ「薬効予測とヒト組織利用」
(5) シンポジウムⅡ「副作用予測とヒト組織利用」
(6) シンポジウムⅢ「培養細胞による細胞工学アプローチ」
4. 市民公開シンポジウムの報告
5. <連載>
最先端の医療とそれを支える基礎研究
の現状と展望
ポートアイランド・ブルース [第2話]
6. <新連載>
ヒトの臓器のよもやまばなし
7. HAB研究機構 会員の頁
(1) アスビオファーマ株式会社の紹介
(2) 研究紹介:ラット動態実験から臨床薬物動態試験用試験薬の製造まで
(3) 書籍紹介:抗体医薬のための細胞構築と培養技術
8. 会議議事録
9. お知らせ



特定非営利活動法人 (N.F.O.)

エイチ・エー・ビー研究機構

加齢による目の病気

日時 2010年10月23日(土)13:00より
(受付開始時間 12:30)

会場 慶應義塾大学 薬学部
芝共立キャンパス マルチメディア講堂
(東京都港区芝公園 1-5-30・旧共立薬科大学)

ご講演

- ① 加齢による目の病気
山本 修一先生 (千葉大学大学院眼科学)
- ② 急増する加齢黄斑変性
馬場 隆之先生 (千葉大学大学院眼科学)
- ③ 新しい加齢黄斑変性治療薬の開発について
植田 誠子先生 (ノバルティスファーマ株式会社)

参加費：無料(定員200名・先着順)

参加申込：事前に参加登録が必要です。

下記事務局に参加人数をご連絡下さい。

後援：社団法人日本医師会

お問い合わせ・お申し込み

特定非営利活動法人 HAB 研究機構 市民公開シンポジウム事務局

〒272-8513 千葉県市川市菅野5-11-13

市川総合病院 角膜センター内

TEL: 047-329-3563 FAX: 047-329-3565

E-mail: information@hab.or.jp

ホームページ: <http://www.hab.or.jp>

第17回HAB研究機構市民公開シンポジウム



HAB NEWS LETTER

Human & Animal Bridging Vol.17 No.1 2010 09 27

C O N T E N T S

1. <巻頭言>

我が国におけるヒト組織を用いた研究の必要性の理解を得るために

山添 康 (東北大学大学院薬学研究所) — 2

2. <オピニオン>

(1) ヒト組織を利用した研究について

小澤 正吾 (岩手医科大学薬学部) — 3

(2) 動物実験代替とヒト組織の利用はポジティブに進めよう!

酒井 康行 (東京大学生産技術研究所) — 4

(3) 研究者のインセンティブと医療の発展

隅藏 康一 (政策研究大学院大学) — 7

(4) ヒト組織を用いたADME研究の活用

山下 伸二 (摂南大学薬学部薬剤学研究室) — 9

3. 第17回HAB研究機構学術年会の報告

(1) 第17回HAB研究機構学術年會を終えて

堀井 郁夫 (学術年會長) — 11

(2) 特別講演

1) ヒト組織を利用したトランスポーター介在性の薬物動態(クリアランス、薬物間相互作用)の予測と創薬 — FDA白書を基盤に —

杉山 雄一 (東京大学大学院薬学系研究所) — 14

2) 人工染色体技術を用いたヒト化モデル動物の構築と将来展望

押村 光雄 (鳥取大学染色体工学研究センター) — 15

(3) 招待講演

1) The Use of Stem Cells in Toxicology to Support Drug Discovery and Development

Annamaria Rossi (Pfizer) — 17

2) Human Biospecimen Procurement: Current Regulations, Best Practices, and Restriction

Jeffery Thomas (NDRI) — 18

(4) シンポジウム I 「薬効予測とヒト組織利用」 — 20

1) ヒト肝細胞を用いた代謝予測とその検証

内山 稔 (第一三共株式会社薬物動態研究所)

2) 摘出消化管を用いた膜透過性および代謝研究から薬効予測まで

山下 伸二 (摂南大学薬学部薬剤学研究室)

3) Pharmacoproteomics: 質量分析装置を用いたヒト組織機能性タンパク質の絶対定量値に基づく薬効副作用予測

寺崎 哲也 (東北大学大学院薬学研究所)

4) 抗悪性腫瘍薬の開発とヒト組織利用

佐々木 康綱 (埼玉医科大学国際医療センター腫瘍内科)

(5) シンポジウム II 「副作用予測とヒト組織利用」 — 22

1) 肝毒性評価(発現メカニズム解明へのアプローチ)

横井 毅 (金沢大学医薬保健研究域薬学系)

2) 薬剤性腎障害の発現機構解明とバイオマーカーの探索

増田 智先 (京都大学医学部附属病院)

3) ヒト多能性幹細胞由来心筋細胞を用いた創薬スクリーニング

浅井 康行 (株式会社リプロセル)

4) *In vitro* 遺伝子毒性試験の問題点と将来

本間 正充 (国立医薬品食品衛生研究所)

(6) シンポジウム III 「培養細胞による細胞工学的アプローチ」 — 25

1) マイクロエルアレイを用いた創薬研究のためのマイクロ組織形成技術

中澤 浩二 (北九州大学国際環境工学環境生命工学科)

2) 灌流培養チャンバーアレイチップによる薬物毒性評価

杉浦 慎治 (産業技術総合研究所)

3) 酸素透過膜を用いた新たな肝細胞培養系

酒井 康行 (東京大学生産技術研究所)

4) 細胞シートを用いた血管形成評価

紀ノ岡 正博 (大阪大学大学院工学研究科)

5) 創薬支援への応用を目指したオンチップ・セロミクス

安田 賢二 (東京医科歯科大学生体材料工学研究所)

4. 市民公開シンポジウムの報告 — 29

5. <連載>

最先端の医療とそれを支える基礎研究の現状と展望 — 32

桜田 一洋 (ソニーコンピュータサイエンス研究所)

6. <新連載>

ヒトの臓器のよもやまばなし — 36

鎌滝 哲也 (北海道大学名誉教授)

7. HAB研究機構 会員の頁

(1) アスビオファーマ株式会社の紹介

金井 靖 (アスビオファーマ株式会社) — 38

(2) 研究紹介: ラット動態実験から臨床薬物動態試験用治験薬の製造まで

高田 寛治 (京都薬科大学薬物動態学分野) — 40

(3) 書籍紹介: 「抗体医薬のための細胞構築と培養技術」 — 42

8. 会議議事録

(1) 第20回理事・監事会議事録(抜粋) — 44

(2) 第21回理事・監事会、第8回評議委員会議事録(抜粋) — 45

(3) 第8回総会議事録(抜粋) — 46

(4) 第47回倫理委員会議事録(抜粋) — 47

9. お知らせ — 49

1. <巻頭言>

我が国におけるヒト組織を用いた研究の 必要性の理解を得るために

東北大学大学院薬学研究科

山添 康



我々の生活の周りには、多くの化学物質が存在し、微量ではあるが食事などによってからだに取り込まれている。食品への農薬混入や汚染米の流通などが事件としてテレビや新聞に登場したこともあって、多くの方が生活環境の安全性について高い関心を示されるようになった。一方でこのような問題が報道されるとヒトへの影響に関心が集まり、直ちに適切な判断と対応が求められる。しかしながら多くの場合、ヒトへの影響を迅速に評価する事は難しいのが現状である。その主要因の 1 つは、ヒトの有害性についての既知データが少なく、また実験動物で得られたデータを、そのままヒトに外挿することが難しいためである。

私たちは薬の代謝を主な研究分野として医薬品や化学物質の体内での変化、動きとその影響を調べている。過去 10 数年間におけるこの分野の研究の進展から実験動物とヒト間での薬の体内動態の種差を明確となり、結果として医薬品の開発にあたっては、ヒト試料およびヒト個体で得られたデータによってヒトの安全性を評価するようになった。動態試験においては代謝酵素やトランスポーターのヒト遺伝子発現系も汎用されているが、ヒト試料による試験成績が欠かせない。さらに有害事象の有無を調べる安

全性試験には、実験動物からヒトへの外挿にさらに大きな壁があり、大きな安全係数をかけて評価している。このような手法をとっていても現状ではヒトで毒性の現れる部位を正確に予測することは難しい。

世界中で新しい化学物質が、いわゆる一般化学物質として創られ、日々大量に生産されている。しかしながらこれら化学工業生産物質の、ヒトに関する安全性情報は極めて限られている。

医薬品・化学物質の開発にヒト試料を用いる場合、結果として企業は営利を伴うため、ヒト試料の利用を社会的要請として訴えかける事がはばかれている。しかしヒト試料の確保と利用の拡充は、最終的には使用者自身および社会の利益となる事を広く理解してもらう事が大事である。HAB は多くの関連学術団体に呼びかけ我が国におけるヒト試料の利用の制度化を先導してきた。HAB の集会では健康に関心の高い、中高年の方々の参加が多く、この層には徐々に理解が浸透してきていると考えられるが、今後若年層、特に理系の学生にヒト試料の利用制度化の社会的必要性を認識し、理解の浸透に寄与してもらう事が幅広い層の理解を得るために重要と感じている。

(HAB 研究機構 理事)

2. <オピニオン>

(1) ヒト組織を利用した研究について

岩手医科大学薬学部 薬物代謝動態学講座
小澤 正吾

筆者がはじめてヒト組織を研究に利用したのは 1995 年のことであった。米国 National Center for Toxicological Research において Fred Kadlubar 博士 (Division of Molecular Epidemiology) のもとで加熱食品中に含まれる癌原性ヘテロサイクリックアミン等の代謝活性化能の個体差の機構を調べるため、薬物代謝酵素の遺伝子多型の判定や遺伝子発現レベルの測定をおこなった。Fred は、「肝臓ならいくらでも使え、mRNA でもマイクロソーム画分、上清画分、ゲノム、調べ放題だ。」というニュアンスで背中を押してくれた。実際、米国の組織バンク Cooperative Human Tissue Network (CHTN) より Fred が集めた肝組織の数は 10 や 20 ではきかなかった。また、死因の項に "Gunshot wound" との記述がみられたことは米国の銃社会の一側面であると思った記憶がある。ともあれ、各サンプルより、mRNA、ゲノム、および上記画分を準備し、薬物代謝活性としては主に硫酸転移酵素活性を測定した。これら組織から、後になって酵素の熱安定性に関連するが、肝での酵素活性値そのものにはあまり大きな影響はないと考えられるようになった ST1A3 (SULT1A1) の Arg213His 異型を約 30 % のアレル頻度で米国人に見出した。また肝臓のトランスクリプトレベルとしては、ST1A3 (SULT1A1) をコードする mRNA レベルが類縁遺伝子 ST1A2 (SULT1A2) や TL-PST (SULT1A3) のそれよりずっと高いこともわかっ

□ワンポイント解説□

著者の国内外でのヒト組織利用経験から見ると、肝組織の薬物代謝酵素の発現にはお国柄が反映されている。日本人の薬物動態予測には、日本人の肝組織が必要だ。

た。また、ST1A3 (SULT1A1) をコードする mRNA レベルと、その典型的基質である *p*-ニトロフェノールに対する硫酸転移酵素活性とが関連することを報告した。(Ozawa ら、Chemico-Biol. Interact., 1998)。日本でのヒト組織利用が相当困難だった当時、「これだけ自在にヒト組織の研究利用ができるとは」と生命倫理的観点も含めて感心し、感謝した。Fred の記憶の中にネガティブな思い出があったのか、「ゲノムをとるときは 9000 x g の沈殿からスタートしろよ。」と言われたことも鮮明に思い出す。当時のこと、フェノール、クロロホルム、イソアミルアルコールを駆使してのんびりと抽出したが、アルコール沈殿では文字通り「くらげが浮き出て」きた。この経験は、後に国立医薬品食品衛生研究所にお世話になっていた時の国家プロジェクト、通称ミレニアムプロジェクトといわれたもののうちの「薬剤反応性遺伝子解析」に従事した際、その後、現所属において、ヒトの遺伝子解析についての講演・紹介する際に大いに役立った。「くらげの実体験」は貴重なものである。もちろんヒト培養がん細胞でもくらげは現れるが、

薬学系大学を志願する高校生に、ヒトがん細胞由来のゲノムDNAが溶液内に浮かび上がるのを見るのは印象深いことのようにである。

国立医薬品食品衛生研究所の所属は薬理部であったが、ここでは、日本人肝組織を用いた研究が大変貴重なものとなった。ヒューマンサイエンス財団のヒト組織バンク、獨協医科大学外科にお世話になり、多くの場合転移性肝がんの非がん部を用いる機会に恵まれた。私たちは、さらに虎の門病院分院肝臓科にもお世話になり、慢性C型肝炎患者の肝生検サンプルを用い、明治薬科大学との共同研究として、各種薬物代謝酵素、薬物トランスポーターをコードするmRNAの発現レベルを測定し、肝線維化等様々な病態の指標との関連を調べ、肝線維化の進行と発現レベルの低下の程度が相関する遺伝子を同定した(Nakaiら、Drug Metab. Dispos., 2008)。この研究をまとめるにあたって、薬歴、臨床検査値、食事等の詳細の重要性を痛感した。よく「実験動物と異なり、ヒトは遺伝的に雑種であるので・・・」などという書き出しがあるが、遺伝どころではなく、生活習慣だって雑多なんだ、と叫び出したくなった。遺伝とい

えば、各種人種のなかで、遺伝的には日本人と最も近いといわれる韓国人とある種の薬物代謝能を比較すると明瞭な差異がみられ、食習慣等の影響が無視できないのではないかと、という指摘もある(Nakajimaら、Clin Pharmacol. Ther., 80:282, 2006)。日本人の肝組織の場合は、多くが手術試料であることから、患者さんは入院しておられ、組織採取の直前まで喫煙していることはあまり考えなくてもよいと思われる。一方、米国人で“Gunshot wound”などという場合はどうであろうか。組織採取直前までどのような生活をしてきたのか、日本人の場合より多様性が大きいのではないだろうか。少々偏見がはいっているかもしれないが、多くを語りたくはないところであるが、薬物動態に関連する遺伝子の発現に影響を与える生体外異物を摂取している可能性は大いにあるのではないかと想像される。いまや、薬物動態に関係する遺伝子の多型の頻度に関する人種差はかなりよくわかっている。このように考えていくと、日本人における薬物動態を予測するために、日本人肝組織の必要性はますます高まっているように思える。

(2) 動物実験代替とヒト組織の利用はポジティブに進めよう！

東京大学生産技術研究所 物質・環境系部門
バイオナノ融合プロセス連携研究センター
酒井 康行

HAB 研究機構が進めようとしている医薬品開発における日本人由来組織の利用拡大という方向は、動物愛護という社会的要請・開発コスト削減といった経済的要請や、科学的根拠に基づいたより正確な応答予測を求めるといった科学的要請と合致しており、世界的にはもはやより

□ワンポイント解説□

遂に動物実験が法律で禁止されました。EUでの化粧品の話ですが、いずれわが身に降りかかって来そうな心配です。歴史の流れはポジティブに受け入れたいと思います。

戻すことのできないものである。

まず「動物実験代替」であるが、それは3つのR原則(3Rs)からなる。すなわち、動物数の削減(Reduction)、苦痛の軽減(Refinement)および非動物試験法への置き換え(Replacement)である。動物の使用が科学的に必須である場合でも、使用数の削減と動物の苦痛の軽減に最大限の配慮を払うべきであるし、究極の目的である非動物試験法への置き換えの実現のためには、本稿で述べるように実にさまざまな学問の成果を融合的に利用する必要がある。この3Rs原則は、1998年8月にイタリアのボローニャで開催された第3回動物実験代替法世界会議にて採択されたことから、ボローニャ宣言とも呼ばれる。今やこの3Rs原則は、わが国の改正動物愛護法(2005年)にも明記

されるに至っている。

図は、動物実験代替の導入可能性を対象製品・物質ごとに示したものである。導入可能性はおおよそ、愛護運動・潜在的ヒトリスク・潜在的ヒトリスク・対象物質数などの要因で決定されてきている。代替法の開発と導入が最も早くから進んだのは化粧品分野であるが、局所的に投与されることから潜在的ヒトリスクは小さく、代替法開発は比較的容易であった。現にEUでは、すでに2009年より化粧品指令第7次改正により、皮膚刺激性試験など代替が可能な試験を除き、動物による安全性試験が化粧品分野においては禁止されており、動物試験で安全性が確認された製品はEU域内で販売ができない。これは人類始まって以来のことである。一方、対極に位置するのは、食品・医薬品であり、潜在的ヒトリスクは高く、

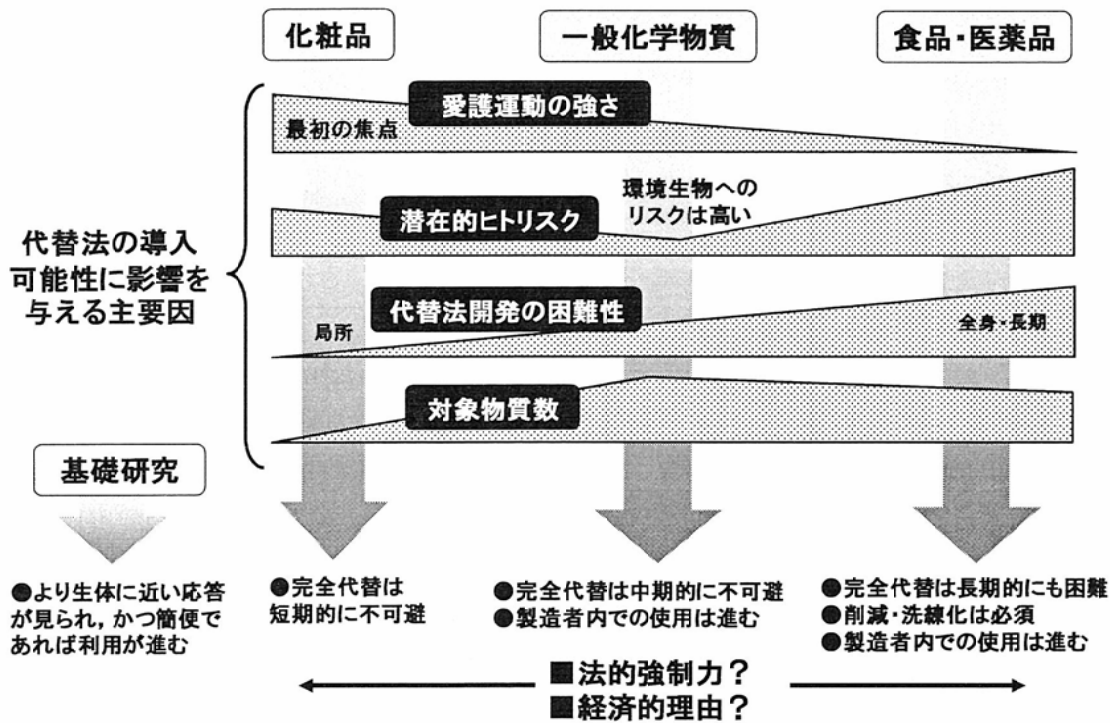


図1 対象物質群ごとの代替法導入の可能性考察

個体の長期影響を評価する必要があることから、代替法開発の難易度は非常に高い。一方、動物試験は高コストであるため、良好な結果が得られる適切な非動物試験が開発されれば、経済原則に従って、各企業内での導入が図られることもあろう。このような最新動向については、本分野におけるわが国の世界への窓口となっている国立医薬品食品安全性研究所・安全性生物試験研究センター内の新規試験法評価室に事務局がおかれている日本動物実験代替法検証センター (Japanese Center for the Validation of Alternative Methods、通称 JaCVAM) のホームページを参照されたい。

(<http://jacvam.jp/effort/index.html>)

このような社会的・経済的要請だけを旧来のスタンスで考えてしまうと、特に産業界はネガティブになるかもしれないが、実は「非動物試験の利用の拡大」と「現代科学の発展方向—メカニズムベースでの人体影響の理解—」とは合致しており、ポジティブに捉えるべき時代が訪れようとしている。少なくともそれが展望できるまで、多様な生物ツール・解析手段が進歩してきている。この背景の下に、米国環境保護局は最近、新たな化学物質管理戦略を提唱した。

(<http://www.epa.gov/osa/spc/toxicitytesting/>)

その根幹は、“毒性発現メカニズム(機序) = Toxicity pathway に基づいた定量的ハザード予測”であり、まず、培養細胞試験における各種影響評価と定量的構造活性相関を利用して、多数の物質の評価優先度決定と Toxic pathway の推定を行い、さらに培養細胞試験や一部は動物実験をも対称として網羅的解析・インフォーマティクス解析を行うことで、Toxic pathway を同定、それを Toxicodynamics (TD) モデルで定量的に記述、Toxicokinetics (TK) と組み合わせて個体のハザードを記述予

測するという流れである。科学的にみても、化学物質個体影響の新たな評価予測手法体系の構築が、まさに人類には求められており。それは期せずして社会的要請と流れを一つとする。

さて、このような新たな影響評価体系において、究極には iPS/ES 細胞から大量増殖・分化誘導した成熟ヒト組織の獲得手法の確立が望ましいが、使用に耐えるような成熟組織が得られている組織はほとんどない。また未分化状態での増幅それ自体も非常に高くつく。しかしながら、開発は必須である。関連学会に出席して最も痛烈に感じることは、医薬分野では“構築された組織が(化学物質等の)刺激に対してどう正常に近い応答をするのか(応答メカニズムの再現)”が焦点であるのに対して、ステムセル分野の研究者は、刺激を与えずに“作った細胞や組織は正常機能を発揮する”ことを示すに留まっていることである。主要な正常機能を保持することは大前提で、刺激を与えたときに応答が正常であって初めて使い物になるのである。現状では、お互いが踏み込んだ議論をせず「模様眺め」をしているだけで、この重要な乖離が意識されず、時間が過ぎていくことを残念に思う。

少なくとも iPS/ES 由来の正常細胞の容易な獲得手法が確立されるまで、また確立された後は陽性対象として、ヒト正常組織は必要であり続ける。以上のように、世界的に見てパラダイムシフトともいえる大きな変革がなされつつある時代に、またそれは様々な側面からみてポジティブであると思われるのに、わが国のみがその特殊性のみを論拠としてそれを拒むことは、自らの手を縛ってしまうことになるのではないか。

(3) 研究者のインセンティブと医療の発展

政策研究大学院大学 准教授

隅藏 康一

1. 研究者のインセンティブ

医療の持続的な発展のためには、医療機器・手術方法・治療方法などに関してたえず新たな発明が生み出されること、ならびに、それらの発明が広く普及することが、必要不可欠である。そのための前提として、研究者による日々の研究の積み重ねが必須であることは、言うまでもない。

研究者は、医療を発展させることや新たな知を生み出すことを目指し、研究に従事している。ここで直接のインセンティブ(誘因)となっているものは、研究者コミュニティあるいは人類社会全体において、有用な発明の生みの親として認められるという、いわば「社会的承認」である。そのために、研究者はいち早く研究成果を公表しようとする。もちろん、発明を促進するためのインセンティブとして、金銭、研究環境の向上、組織内の昇進などの要素も無視できないが、それらがどの程度インセンティブとして機能しうるかは人により異なるため、本質的なものとは考えられない。

医療分野のほとんどの発明は、ひとたび公表してしまうと誰でも自由に使えるものとなり、発明が一人歩きするようになる。こうなると、社会全体に発明者の名前と共に知れ渡るような大発明の場合を除き、その発明と発明者との関連付けは、次第に薄まってゆく。論文として公表されている知見やデータが別の論文で引用される際には、引用のルールに則って著者名が明記されるが、医療関連技術の発明を第三者の医師

ロワンポイント解説

世のため人のために発明する医療新技術ではあるが、発明者のインセンティブとの関係は難しい。筆者は、特許と並ぶ選択肢として、ノウハウを管理して普及させることを主張する。

が用いるような場合には、発明者の名前にまで言及がなされることは稀である。

2. 特許とノウハウ

自らの生み出した発明について、第三者の使用状況を制御するためには、何らかの方法で、その発明が自由に使用できない状態を作り出す必要がある。そのような方法として、発明について特許権を取得すること、ならびに発明をノウハウとして管理することが挙げられる。

特許制度の下では、新たな発明を生み出した者に対して特許権という期間限定の独占排他権(その発明を独占することができ、他人を排除することができる権利)が与えられ、その一方で、特許出願がなされた発明の内容は公開される。特許権が成立している期間内に第三者が特許権侵害とならずにその発明を使用するためには、特許権を保有する者に使用許諾(ライセンス)を受けなくてはならない。

発明をノウハウとして管理する(公表せず隠しておき、契約を結んだ相手にだけ内容を見せる)という行為は、発明を公表するという研究者

の基本的な行動様式とは正反対のものである。しかしながら、発明をノウハウとして管理しつつ、発明のごく概略的な内容や使い道をウェブサイト等で公開することにより、その発明を使いたいと考える相手を探すことができる。ノウハウの使用を許諾するにあたっては、ノウハウを第三者に開示しないこと、当該ノウハウについて文書の中で述べる際には発明者の名前に言及すること、などを契約で定めておくことにより、発明者と発明の間の関連付けが希釈されてしまうのを防ぐ効果がある。

3. 医療と特許

ここで、医療分野の特許に関する現状を述べる。日本においては、人体への働きかけを含む「医療行為」のクレーム(クレームとは、特許請求の範囲のことであり、特許権の対象となる発明の内容を示す部分である)は、現行審査基準では、「産業上利用可能な発明」でないという理由で特許の対象から除外されている。これに対し、2002年以來、日本政府の中でいくつかの検討会が開かれ、制度改正の検討が行われてきた。

たとえば、2002-03年には、再生医療の技術、特に、遺伝子組み換え製剤などの医薬品や培養皮膚シート等を製造するための体外培養方法や免疫細胞療法を行うための細胞プロセッシング方法の特許性が取り上げられた。こうした発明は、「採取したものを採取した者と同一人に治療のために戻すことを前提にして、採取したものを処理する方法(例:血液透析方法)」に特許を与えないとする審査基準のため、従来は拒絶査定を受けていた。しかし、以後は、同一人に戻すことを前提にしている場合でも特許の対象となることとなり、2003年8月に特許審査基準が改訂された。また、2003-04年には、「医療機器の作動方法」を特許の対象とすること、なら

びに「医薬の製造・販売のために医薬の新しい効能・効果を発現させる方法」の技術について保護の拡大を図ることが、今後の制度設計の方向として示された。2005年4月にはこれを受けて特許審査基準が改訂された。

このように審査基準の変更や明確化がなされているものの、人体への働きかけを含む「医療行為」(たとえば手術方法や治療方法)が特許として認められないという原則は、今もまだ変更されていない。

4. まとめ

医療の発展のためには、新たな医療関連技術の発明を担う研究者のインセンティブを高める必要がある。研究者にとって最大のインセンティブとなるのは、発明の生みの親として社会的に認められることである。しかしながら、医療分野のほとんどの発明は、ひとたび公表してしまうと誰でも自由に使えるものとなり、その発明と発明者との関連付けは次第に薄まってしまふ。また、医療関連の発明のうち、人体への働きかけを含む「医療行為」は、現在の日本の制度では特許になり得ない。このため、特許権を取得することによって第三者の使用状況を制御することができるケースは、ごく限られている。

そこで、今後の選択肢の一つとしては、発明をノウハウとして管理しつつ、その発明の存在を宣伝することにより、契約した上で希望者にそれを使ってもらふ、というアプローチも重要である。そもそも、実験手法や治療方法の中には、意識的に隠しているわけではなくても、技能(これが、ノウハウにあたる。)を身につけた人から手取り足取り教わらないと修得できないものも、多く存在する。そのようなケースでは、希望者を対象に、技能を伝達するための研修会を開催するとよいだろう。それにより、発明者と発明の関係性を明確に示すことができ、同時に、当該発明を広く普及させ

することもできる。ノウハウの管理は、一見、いち早く公表するという行為の対極にあるようにも見えるが、やり方によっては、公表するのと同様に、発明を広く普及させる手法にもなりうるのである。

したがって、ノウハウの管理は、研究推進における今後の戦略の一つとして、有効な選択肢となるであろう。

(4) 「ヒト組織を用いた ADME 研究の活用」

摂南大学薬学部薬剤学研究室 教授
山下 伸二

現在我が国では、臨床試験に供された新規医薬品候補化合物のうち、最終的に医薬品として承認される確率はわずか 8%という、極めて深刻な状況にある。これは、新薬開発のコスト上昇と長期化による創薬力の低下、ひいては製薬産業の衰退につながる。数万～数十万もの新規化合物から様々なスクリーニングを経て選択された候補化合物が、臨床試験においてなぜ十分な効果を発揮し得ないのか、またその副作用が予見出来ないのかについて、これまで多くの議論がなされてきた。Frank らの調査によると、1991 年当時、臨床試験で候補化合物がドロップアウトする原因の約 40%が、経口吸収率や体内からの消失半減期の問題でヒトにおいて十分な血中暴露が得られないという、いわゆる薬物動態的な問題であった¹⁾。それが 2001 年度には 10%程度まで低下し、逆に薬効・毒性の問題が多くを占めるようになった。この結果は、10 年の間に候補化合物の動態特性が飛躍的に改善されたことを意味しており、その背景には、ヒト由来の細胞、組織を用いたスクリーニングシステムが創薬研究に広く導入され、ヒトにおいて代謝安定性が悪いなどの好ましくない動態特性を持った化合物を早期に同定・削除する技術が進歩したことが挙げられる。

□ワンポイント解説□

ヒト消化管組織標本を使って得た *in vitro* データから *in vivo* を予測するには、様々な角度からの十分な準備が必要です。適切に ADME を予測する数理モデルを追究しています。

しかしながら、化合物の持つ薬理作用や毒性についても、探索、前臨床段階で繰り返し検証がなされており、その結果選ばれた化合物の多くがヒトにおいては十分な薬効を示さない、また致命的な毒性を示す、ことも事実である。これは結局、ヒトにおいて薬効標的組織への移行性が低い、あるいは正常組織へ過剰に蓄積する、といった動態的な問題に帰する部分が大いと考えられる。したがって、成功確率の高い化合物を選択するためには、組織移行性を含めてヒト *in vivo* における動態を定量的に予測出来る方法論の構築が必要となる。

実験動物とヒトにおける薬物動態的な種差には様々な要因が考えられるが、その多くは代謝酵素、薬物トランスポーターといった生体の機能性分子による認識性の違い(質的)、あるいはそれら蛋白質の発現量の違い(量的)に起因する。ヒト由来の細胞や組織を用いることによ

て、当然、代謝や膜輸送などの各動態プロセスにおける質的な問題は克服出来る。また、*in vivo* における動態を定量的に予測する手法として、例えば動物間種差の大きな原因となる肝代謝に関しては、ヒト由来のマイクロソーム、S9、肝細胞などを用いた安定性試験によって代謝固有クリアランスを求め、それを *in vivo* でのヒト肝クリアランスにスケールアップするための速度論的手法がほぼ確立されている。

一方、薬物の消化管吸収や組織移行に多くのトランスポーターが関与することが明らかにされ、現在、新規化合物の吸収・動態評価に P-gp、BCRP を始めとした種々のヒトトランスポーター発現細胞を用いた膜透過試験が導入されている。しかしながら、多くの場合、発現細胞と実際のヒト組織ではトランスポーターの発現レベルに大きな違いが認められることから、*in vitro* での結果から *in vivo* での膜輸送活性を定量的に評価することは困難である。例えば経口吸収に及ぼすトランスポーターの寄与を予測するためには、ヒト消化管各部位でのトランスポーター発現量とともに、消化管内での薬物濃度、被験化合物の持つ受動的な膜透過性などについての情報を加味した吸収モデルが必要となる。

ヒトの小腸摘出粘膜を用いた *in vitro* 膜透過試験は、トランスポーターによる輸送の質的、量的な問題を克服出来る吸収評価法として注目を集めている。しかし、摘出消化管を用いたこれまでの多くの報告を詳細に解析すると、

1) 高膜透過性と低膜透過性薬物間での膜透

過性の差が極めて小さい、また、2) *in vivo* での吸収性と膜透過性の順位相関が一致しない、など薬物の膜透過性評価法としての有用性が疑問視される結果が提出されている^{2,3)}。その原因の一つとして、*in vitro* と *in vivo* での膜透過プロセスの違いが考えられる。*In vivo* での吸収過程では、薬物は消化管の絨毛外層の上皮細胞層を透過した後、速やかに絨毛内部の毛細血管に取り込まれる。一方、*in vitro* 膜透過試験では、上皮細胞層透過後さらに絨毛内、粘膜下層を拡散して basal 側に移行した薬物量から膜透過性が算出される。すなわち、*in vitro* での膜透過は、*in vivo* 吸収過程に含まれないプロセス(絨毛内での拡散過程)を含んでおり、その過程が律速となる薬物では *in vivo* での吸収を反映しない結果が得られる可能性がある⁴⁾。

この様に、ヒト摘出組織を用いた ADME 試験を有効に活用するためには、その結果から各要因について単に化合物間の優劣を論じるのみでなく、*in vitro* と *in vivo* での環境の違い、あるいは量的な違いを十分認識した上で、ヒト *in vivo* での動態を定量的に予測する必要がある。そのためには、*in vitro* で得られたデータから薬物固有のパラメータ(代謝や膜透過に関する固有クリアランス、トランスポーターとの affinity など)を抽出し、それらを動態や吸収に関する適切な数理モデルに当てはめるという model and simulation の手法を構築することが極めて重要と考えられる。

参考文献

- 1) R. Frank, R. Hargreaves, *Nat Rev Drug Discov*, **2**, 566 (2003).
- 2) Jezky et.al., *Pharm. Res.*, **9**, 1580 (1992)
- 3) Ungell et.al., *J. Pharm. Sci.* **87**, 360 (1998)
- 4) Yamashita et al., *Pharm Res.*, **14**, 486 (1997)

3. 第 17 回 HAB 研究機構学術年会の報告

(1) 第 17 回 HAB 研究機構学術年会を終えて

学術年会長 堀井 郁夫（昭和大学薬学部、ファイザー株式会社）

特定非営利活動法人 HAB 研究機構の定期事業の一つとして、第 17 回学術年会および公開シンポジウムが平成 22 年 5 月 21 日（金）、22 日（土）の 2 日間にわたって昭和大学・上条講堂において開催されました。本年度の学術年会のメインテーマとしては「創薬とヒト組織利用－薬効と副作用予測への挑戦－」を掲げ、キャッチフレーズとして“細胞工学からのメッセージ”をあげ下記のプログラムで開催しました。

1 日目の特別講演では「ヒト組織を利用したトランスポーター介在性の薬物動態（クリアランス、薬物間相互作用）の予測と創薬—FDA 白書を基盤に一」というタイトルで東京大学大学院薬学研究科 杉山雄一先生よりご講演をいただきました。ヒト組織を利用したトランスポーター介在性の薬物動態に関する FDA 白書が Nature Reviews Drug Discovery (NRDD) に公開された直後のご講演でありタイムリーで具体的説明がなされました。本題に関しては、多くの製薬会社研究者の興味のあるところでありました。

シンポジウム I では薬効予測、シンポジウム II では副作用予測に関して、それぞれヒト組織を利用した研究に関連しての意義のある発表と活発な討議がありました。さらに、招待講演ではファイザーから Annamaria Rossi をお招きし「創薬・医薬品開発サポートのための毒性学的評価における幹細胞の利用」について有意義な講演がありました。米国 NDRI から Jeffery Thomas をお招きし「諸外国におけるヒト組織利用の科学的挑戦と実情について」の講演をお願いしていたのですが急遽来日できなくなり、提供されたスライドを佐藤哲

男先生から説明がなされました。

2 日目の特別講演では鳥取大学押村光雄教授より「人工染色技術を用いたヒト化モデル動物の構築と将来展望」という題で講演をいただき、ヒト化モデル動物の重要性についての言及がありました。

シンポジウム III では「培養細胞による細胞工学的アプローチ」が開催されました。このシンポジウム III では細胞工学分野の最先端研究をご紹介いただき、創薬から医療への応用を共に考える場となり有意義な討議がなされました。一般講演としての興味ある発表と活発な討議が行われ、その他、細胞工学関連の研究者を主としたポスター・セッションが設けられ薬物動態関連研究者、毒性関連研究者、細胞工学研究者などの相互交流がなされました。

市民公開シンポジウムとして「インフルエンザと新型インフルエンザ」という題で岡部信彦先生（国立感染症研究所）、工藤宏一郎先生（国立国際医療研究センター）、中野恭嗣先生（塩野義製薬株式会社）のご講演を頂くとともに有意義な質疑応答がなされました。

今回は、細胞工学学会の研究者との交流等の新しい試みやその他多くの課題について企画された年会でありましたが、約 230 名の参加者があり、盛大な会を無事終了できました。御講演を頂いた先生方、企画に関わった先生方、当日盛り上げてくださった先生方、学会事務局の方々に深く感謝の意を表します。来年は、山添康先生（東北大学）の年会長の下で開催されます。次回が盛会に開催されますよう祈念しております。

プログラム

1 日目:2010 年 5 月 21 日(金)

特別講演 I

ヒト組織を利用したトランスポーター介在性の薬物動態(クリアランス、薬物間相互作用)の予測と創薬—FDA 白書を基盤に—

杉山 雄一(東京大学大学院薬学系研究科)

シンポジウム I

「薬効評価とヒト組織利用」

ヒト肝細胞を用いた代謝予測とその検証

内山 稔(第一三共株式会社薬物動態研究所)

摘出消化管を用いた膜透過性および代謝研究から薬効予測まで

山下 伸二(摂南大学薬学部薬剤学研究室)

Pharmacoproteomics:質量分析装置を用いたヒト組織機能性タンパク質の絶対定量値に基づく薬効副作用予測

寺崎 哲也(東北大学大学院薬学研究科)

抗悪性腫瘍薬の開発とヒト組織利用

佐々木 康綱(埼玉医科大学国際医療センター腫瘍内科)

シンポジウム II

「副作用予測とヒト組織利用」

肝毒性評価(発現メカニズム解明へのアプローチ)

横井 毅(金沢大学医薬保健研究域薬学系)

薬剤性腎障害の発現機構解明とバイオマーカーの探索

増田 智先(京都大学医学部附属病院)

ヒト多能性幹細胞由来心筋細胞を用いた創薬スクリーニング

浅井 康行(株式会社リプロセル)

In vitro 遺伝子毒性試験の問題点と将来本間 正充(国立医薬品食品衛生研究所)

招待講演 I

The Use of Stem Cells in Toxicology to Support Drug Discovery and Development
Annamaria Rossi (Pfizer)

招待講演 II

Human Biospecimen Procurement: Current Regulations, Best Practices, and Restriction
Jeffery Thomas (NDRI)

※当日は演者都合により講演キャンセルとなり、座長による概要説明となりました。

ランチョン・プレゼンテーション

(昭和大学 5 号館 5 階)

酸素透過性膜培養プレートによる効率的な機能的毛細胆管形成

松井 等(BEANS 研究所)

光応答性基材を用いた培養細胞の選択的な致死及び剥離

須丸 公雄(産業技術総合研究所)

薬剤濃度依存性試験を効率的に行う集積化灌流培養マイクロチャンバーアレイチップ

杉浦 慎治(産業技術総合研究所)

積層細胞シートを利用した新規薬剤評価テンプレートの構築

紀ノ岡 正博(大阪大学大学院)

マイクロリアクターを用いた薬物代謝評価システム構築の試み

大政 健史(徳島大学大学院)

手術摘出肝組織由来新鮮ヒト肝細胞を用いた Cell-able 上スフェロイド培養の肝機能評価

高橋 由里子(東洋合成工業株式会社)

三次元培養を利用した肝がん細胞の高い薬物排出活性の発現とその応用に関する研究

松下 琢(崇城大学大学院)

マイクロ組織体形成・培養のためのマイクロチップの開発

中澤 浩二(北九州市立大学)

肝ミクロソームの内包ゲル微粒子の作製と細胞アッセイへの利用

小森 喜久夫(東京大学生産技術研究所)

In vitro バイオアッセイに利用可能な2次元および3次元肝細胞組織の極小化限界の探索

小森 喜久夫(東京大学生産技術研究所)

核内受容体 CAR によるコレステロール生合成関連遺伝子の発現調節

吉成 浩一(東北大学大学院)

3次元細胞アレイによるがん細胞の浸潤評価

本多 裕之(名古屋大学大学院)

磁性粒子を用いた細胞解析法の開発

大河内 美奈(名古屋大学大学院)

薬物誘起性肝障害の発現を抑制するグルタチオン-S-転移酵素の役割に関する検討

岡田 蘭(東京大学大学院)

創薬診断および再生医療のための均一直径細胞ビーズ

津田 行子(東京大学生産技術研究所)

2日目:2010年5月22日(土)

特別講演II

人工染色体技術を用いたヒト化モデル動物の構築と将来展望

押村 光雄(鳥取大学染色体工学研究センター)

シンポジウムIII

「培養細胞による細胞工学的アプローチ」

マイクロウェルアレイを用いた創薬研究のためのマイクロ組織形成技術

中澤 浩二(北九州大学国際環境工学環境生命工学科)

灌流培養チャンバーアレイチップによる薬物毒性評価

杉浦 慎治(産業技術総合研究所)

酸素透過膜を用いた新たな肝細胞培養系

酒井 康行(東京大学生産技術研究所)

細胞シートを用いた血管形成評価

紀ノ岡 正博(大阪大学大学院工学研究科)

創薬支援への応用を目指したオンチップ・セロミクス

安田 賢二(東京医科歯科大学生体材料工学研究所)

一般講演

肝細胞を用いた *in vivo* における薬物の肝胆系輸送の定量的予測

前田 和哉(東京大学大学院薬学系研究科)

ヒト肝細胞における薬物動態遺伝子発現への HNF4 α の寄与

神山 佳輝(アステラス製薬株式会社)

不死化リンパ球を用いたアセトアミノフェン応答性 SNPs 探索

沢田 啓(武田薬品工業株式会社)

マイクロ空間プレートを用いたヒト肝細胞の三次元培養系における CYP1A2 と CYP3A4 の誘導

西村 益浩(株式会社大塚製薬工場)

小腸代謝の種差とヒト小腸代謝モデル系の構築

久世 治朗(大鵬薬品工業株式会社)

キノホルムはヒト小腸に発現するドパミンスルホトランスフェラーゼ SULT1A3 によって硫酸抱合される

吉成 浩一(東北大学大学院薬学研究科)

第16回市民公開シンポジウム

「インフルエンザと新型インフルエンザ」

新型インフルエンザ(パンデミック H1N1 2009)

について -発生からこれまで-

岡部 信彦(国立感染症研究所)

新型インフルエンザ -これからどうなる?-

工藤 宏一郎(国立国際医療研究センター)

ラピアクタ開発物語

中野 恭嗣(塩野義製薬株式会社)

(敬称略)

(2) 特別講演

ヒト組織を利用したトランスポーター介在性の薬物動態 (クリアランス、薬物間相互作用)の予測と創薬—FDA 白書を基盤に—

杉山 雄一 (東京大学大学院薬学系研究科)

創薬においては、多数の候補物質の中から薬効、薬物動態および安全性を含む多様な観点で最適と判断される候補薬物として選択し、ヒト臨床試験で効能を実証している。実験動物を用いて前臨床試験で、薬効についてはヒトでの薬理作用がある程度予測できるが、薬物動態と安全性については、ヒトへの外挿が難しい。この原因は、これらに大きく関わる代謝酵素およびトランスポーターの発現や機能に動物種とヒト間で顕著な種差があるためである。この違いを補充するため、ヒト由来試料を用いた、*in vitro*系が多用されている。杉山先生はトランスポーターの解析を中心にヒト肝臓由来サンプルを用いた薬物の取り込み、排泄特性の予測の有用性を紹介された。

近年、アニオン性薬物の肝取り込みにトランスポーターが大きく寄与するとされている。アニオン薬物を輸送するトランスポーターの OATP には、OATP1B1 と OATP1B3 があり、互いに重複した基質特異性を示すこと、これらの正確な寄与予測が、動態の理解に重要なことを示された。また、細

胞系で得られたデータを用いて、*in vivo*の肝クリアランスを予測する手法についての説明があった。

薬物の安全性に関して、スタテンの筋肉傷害を取り上げ、実験動物で得られた薬物標的の肝内濃度と副作用部位濃度の指様として数理モデルを構築し、ヒト *in vitro*データとの組み合わせで *in vivo*を予測する手法を紹介された。薬物トランスポーターに関する FDA 白書について、会合での議論の進行を含め、内容について、概説いただいた。従来は P-糖タンパクや BCRP 等の排泄トランスポーターに偏っていた議論が、OAT, OCT, OATP などの取り込みトランスポーターを含めた内容となり、トランスポーターが関わる薬物相互作用についてもその要点が示されたとのことであった。Nature Revue Drug Discovery 3月号に掲載されたとのことである。杉山先生からは日本でも、新試験を取り入れた新しいガイダンスへの改訂に取り組む必要が強調された。

(文責: 東北大学大学院薬学研究科 山添 康)



人工染色体技術を用いたヒト化モデル動物の構築と将来展望

押村 光雄 (鳥取大学染色体工学研究センター)

はじめに

市販薬の約 50%の代謝に関与する P450 3A (CYP3A4) は主に肝と小腸に発現しており、経口投与された薬物の代謝に重要な役割を果たしています。それ故、医薬品開発をするためには、主として CYP3A で代謝される医薬候補化合物のヒトでのバイオアベイラビリティの予測は肝代謝に加え、消化管代謝を考慮する必要があります。また、CYP3A の阻害や誘導に関連した薬物相互作用は肝代謝だけでなく、小腸代謝にも注力する必要があります。しかしながら、CYP3A の発現特性あるいは発現の程度は動物とヒトで異なるため、ヒトにおけるバイオアベイラビリティや薬物相互作用を動物実験から予測するには限界があります。特に、臨床における薬物相互作用に関して小腸での薬物相互作用が懸念される場合がしばしば起こります。

これまで、ヒトにおける薬物代謝を予測することを目的として、いくつかの CYP 分子種に関するトランスジェニックマウスの作製が試みられてきました。しかし、CYP3Aをはじめとした CYP 遺伝子群はクラスターを形成することが多く、制御領域を含めた遺伝子領域は数百 kb-Mb にわたります。これまで用いられてきたウイルスベクター等による cDNA 導入法では、1) 巨大な遺伝子を同時に導入できない、2) 複数のアイソフォームの発現を同時に生理的制御のもとに再現できない、3) コピー数を制御できない等の問題点があり、ヒト CYP3A 遺伝子群をマウスなどの実験動物に同時に導入することは困難でした。この問題を解決するため、演者らは遺伝子サイズに制限がなく、内在染色体に取り込まれないという特徴をもつ「ヒト人工染色

体ベクター: Human Artificial Chromosome (HAC) ベクター」を開発しました。

1. CYP3A-HAC マウスの作製

この HAC ベクター上にヒト CYP3A 遺伝子クラスター (CYP3A4, CYP3A5, CYP3A7, CYP3A43 遺伝子とその調節領域) 約 700 kb をクローニングし、その CYP3A-HAC が子孫に伝達するトランスクロモソミックマウスを作製されました。このヒト型 CYP3A クラスター導入マウス (CYP3A-HAC マウス) では、肝臓と小腸に特異的な CYP3A の発現が再現されました。また、成体期特異的に発現する CYP3A4 は成体期に、胎仔期特異的に発現する CYP3A7 は胎仔期にそれぞれ発現し、CYP3A 分子種の時期特異的な発現も再現されました。さらに、マウス *Cyp3a* 遺伝子をノックアウトし、ヒト CYP3A クラスターを導入した CYP3A-HAC/Cyp3aKO マウスを作製し、CYP3A の代謝や薬物相互作用の検討を行い、ヒト CYP3A が生体内で機能していることが明らかにされました。現在は PXR と CYP3A4、MDR1 と CYP3A4 を同時に発現しているマウスが開発されつつあり、医薬品開発への利用が期待されます。

2. 染色体工学技術の将来

目的の遺伝子をカセット方式で挿入できる新規の人工染色体 (HAC) ベクターベクターの特徴は、1) ホストゲノムに挿入されない、2) HAC に挿入しようとするゲノムサイズに制約がない、3) 組織特異的な遺伝子発現が可能である、4) 遺伝子発現のタイミングが正確である、5) 特定量の遺伝子発現が得られる、6) 組織特異的・機能的アイソフォームが

正しく形成される。従って、HAC ベクターは理想的な遺伝子導入ベクターとして、ヒト化モデル動物作製や遺伝子再生医療など様々な分野において応用が期待されます。

3. 遺伝子・再生医療に向けて

さらに、ヒト人工染色体を用いて新たな遺伝子治療戦略の可能性が示されてきました。例えば、筋ジストロフィー患者由来 iPS 細胞の遺伝子修復です。

デュシェンヌ型筋ジストロフィーは、原因遺伝子であるジストロフィン遺伝子が巨大であるため、既存の遺伝子運び屋(ベクター)では完全な遺伝子治療が困難でした。ジストロフィン遺伝子のゲノム領域全長を搭載した「ヒト人工染色体(HAC)ベクター」により、デュシェンヌ型筋ジストロフィーで欠損している原因遺伝子を完全に修復する技術が開発されました。この新たな遺伝子治療を患者とそのモデルマウスの体細胞から樹立した iPS 細胞の中で実施されました。これにより、ヒトおよびマウスのいずれにおいても、iPS 細胞由来の筋肉細胞で

欠損していたジストロフィン遺伝子の発現が観察され、長期にわたり安定的に維持されました。このことにより、将来、筋ジストロフィーでの治療に大きく貢献するものと期待されています。

4. 次世代シーズ研究拠点「とっとりバイオフロンティア事業」への期待

産学官共同研究拠点となる「とっとりバイオフロンティア」施設の共同実験棟が来年 3 月に完成予定で、民間企業向け貸し研究室や産学共同実験室が整備され、地域産業だけではなく国内外の製薬企業等のバイオ関連産業からも「とっとりバイオフロンティア事業」は期待されています。「とっとりバイオフロンティア」施設では、染色体工学技術に係わる医薬品の開発などの次世代のシーズ研究を行うとともに、ヒト由来の遺伝子を組込んだ人工染色体を導入し、ヒト化モデル動物や iPS 細胞研究と関連した疾患モデル動物等を作製し、医薬品開発あるいは食品の機能性評価を行います。この施設の医薬品開発への利用に期待が集まっております。

(文責:ディ・スリー研究所 堀江 透)



(3) 招待講演

The Use of Stem Cells in Toxicology to Support Drug Discovery and Development

Annamaria Rossi (Pfizer)

医薬品開発の開発候補品選択過程において、年間何千もの対象となる化合物が合成されスクリーニングに供されるにもかかわらず、薬効と安全性の面から開発候補化合物の中から脱落する化合物が多く、医薬品として最終的に提供されるものはそのうち数個に過ぎない。この原因の一端は、前臨床試験における動物モデルのヒトへの外挿性にあるといわれ、多くは臨床試験結果の予測性の欠如によると帰結されている。

このような背景から、近年開発されてきている *in vitro* アッセイ系のうちヒト組織由来の *in vitro* 初代細胞培養系が重要な役割を担ってきている。しかしながら、*in vitro* ヒト細胞初代培養系導入には倫理、安全性、法規制、物流などの問題点があり簡単には克服できないものがある。特に健康なドナーの組織提供には現実的に多大なハードルがある。このような状況の下、幹細胞生物学の科学的進展は、開発候補品選択に関わる前臨床試験設定において健康なヒト細胞タイプの供給という点で重要な意義を提示することになった。

幹細胞は、多くの異なる細胞への分化を可能にする前駆細胞であり、胎児、幹細胞性成体組織（例えば骨髄）、iPS などが由来として取り上げられている。これら3つの幹細胞による系は、薬効および毒性予測のための有用なツールである。

毒性予測ツールのための最初の胎児性幹細胞使用に関しては、まず最初に 1900 年代後半に ECVAM (European Center for Validation of Alternative Models) で開発されたものが挙げられる。この系は、化合物の催奇形性指標としてモ

ニターするための内因性拍動リズムを示すヒト型マウス胎児由来幹細胞 (hESC) を用いたものであった。本系は、これまでに様々な研究施設でヒト胎児幹細胞の適用、種々のエンドポイント追加等を経て予測性が向上してきている。

心毒性および肝毒性は、医薬品のヒトへの最初の適用時およびその後の多くの患者適用の臨床開発時に考慮すべき毒作用であるとともにヒトでの毒作用予測に多くの問題点を抱えている。これらの問題点を解決するために心筋細胞を異なる hESC 系から誘導し成体表現系へと分化させ数カ月保持しうる培養系が設定されてきている。すなわち、hESC 由来神経細胞が主として胚・胎児表現型であるにもかかわらず成体での多くの関連マーカーやチャンネル特性を持つことから、医薬品開発早期にヒトでの心毒性を予測できるツールとなることが示唆されている。

分化されたヒト肝細胞の均一かつ持続的な供給は、毒作用スクリーニングや代謝試験で重要な事項となっている。今のところ、スクリーニングに用いる肝細胞はラット初代培養細胞、もしくは凍結保存ヒト肝細胞が典型的なものとされている。前者は異なる種に起因する代謝プロファイルの違いが欠点とされ、後者の場合は不可逆的な酵素活性 (CYP-450 s) 失活などが問題視されている。hESC 由来肝細胞の利用は、これらの欠点を回避でき得るものである。更に、hESC 由来分化細胞を用いた種々の実験により、アルブミン、アルファフェトプロテイン、hepatocytes nuclear factor 4 α functional CYP450、グリコーゲン貯蔵、およびト

ランスポーター活性などの表現マーカーに関して得られた結果は、ヒト正常肝細胞の機能を反映するものである。

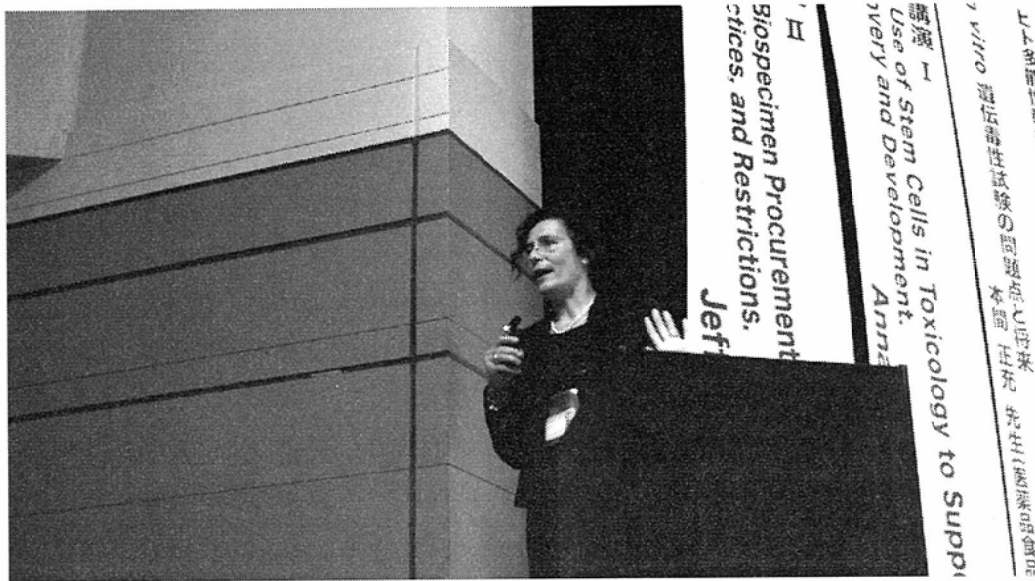
開発中の候補化合物の脱落は、安全性予測の低さによるものだけでなく薬効の低予測性によるところが多い。早期化合物スクリーニンおよび薬効のエンドポイント設定においてヒト細胞系を利用することは有効な手段であるとともに、hESC は優れたツールとなる。例えば、ヒト幹細胞由来の機能的ドーパミン作動性神経細胞は、既にパーキンソン

病に展開する機序的見識を提示しているものである。

また、ヒト幹細胞を用いた後根神経節モデル作成は、げっ歯類細胞もしくは不死化細胞系での疼痛領域でのモデル展開に繋がってきている。

総合的にみると上述した例は、薬効および安全性評価の正確度を上げるための幹細胞関連技術の高い将来性を示すものであり、それに反して医薬品開発後期での開発候補品脱落率を下げるものとなっている。

(文責:昭和大学薬学部、ファイザー株式会社 堀井 郁夫)



Human Biospecimen Procurement: Current Regulations, Best Practices, and Restriction

Jeffery Thomas (NDRI)

予定されていた Mr. Jeffrey Thomas の招待講演は、NDRI内の緊急な用事のために急遽中止された。そこで、当日は座長の佐藤が Mr. Thomas のスライドを使って講演の内容を説明した。以下に

その要点をまとめる。

NDRI はヒト組織、臓器などの供給に関して、米国全土にある OPO (Organ Procurement Organization, ヒト組織入手ネットワーク) や、

tissue bank (ヒト組織バンク)、eye bank (角膜バンク)、medical center (医療センター、病院)などを含めて 125 の機関とパートナーシップを結んでいる。米国内においては、研究目的のために良質なヒト組織供給の要望が非常に多く、現状ではその供給限度を超えている。米国政府や各州では、これらの貴重な試料をいかに効率的に供給するかについて、その品質の標準化、患者又は家族からの同意取得、ネットワークの円滑な運用などについてそれぞれ独自の規制を定めている。米国政府の Health and Human Services 省 (健康福祉省) では、研究用のヒト組織を入手するにあたって、供給者を保護する目的で Uniform Anatomical Gift Act¹⁾ と Health Insurance Portability and Accountability Act²⁾ の二つの法律を適用している。

また、健康福祉省の所管の「低所得者向け医療保険サービスセンター (Centers for Medicare and Medicaid Services (CMS)) や米国食品医薬品局 (FDA) では、それぞれヒト試料の入手や供給の規則を定めた。また、各州では貴重なヒト試料を供給するにあたって、ドナーと供給先の条件を法律で詳細に定めている。

上記の合衆国や州の規制に加えて、米国の NIH (National Institutes of Health 国立衛生研究所)、AATB (American Association Tissue Bank 米国ヒト組織バンク協会)、OPO (Association of Organ Procurement Organizations ヒト組織入手ネットワーク)などは、良質の研究用ヒト試料の供給に関して使用者側の実施基準を定めている。これらの文書の最終的な目的は、ヒト組織

の入手に際して、出来るだけ無駄のない様に使用数を減らす事と、重要な段階に対する基準を明確にする事である。

将来においては、国際航空運送協会 (IATA) の規則が研究者にとって大きなハードルになるかもしれない。何故ならば、IATA の指針では、バイオハザードの見地から米国内および国外へのヒト組織の自由な輸送を制限しているからである。

結論として、研究用のヒト組織の入手や供給に関する規制は今後さらに改正されることが考えられる。しかし、これらの規制の変更を注意深く追跡することにより、米国の法律の遵守を確実にすることとなる。さらに、倫理委員会の厳しい審査もヒト試料の品質を向上することにつながる。これらすべてのことが、ヒト組織の品質を効率的に維持し国民の信頼を得るのに必要なことである。

注: 1) 統一死体提供法 (「統一人体贈与法」とも訳されている) (UAGA)。1987年に米国政府委員会で提案され、2006年に改正、2007年には20州で制定された。趣旨は、死体を贈与するにあたっての統一的ルールをまとめた法律。

注: 2) 「医療保険の携行性と責任に関する法律」 (HIPAA)。2003年4月にアメリカ政府で公布された。医療保険の携帯性を高めるとともに、病歴を有する者の保険加入を保険会社が拒否する事を制限する法律。医療情報の電子化の推進とそれに関する個人情報保護の推進やセキュリティ確保について定めている。

(文責: 千葉大学名誉教授 佐藤 哲男)

(4) シンポジウム I 「薬効予測とヒト組織利用」

- S1-1 ヒト肝細胞を用いた代謝予測とその検証
内山 稔(第一三共株式会社薬物動態研究所)
- S1-2 摘出消化管を用いた膜透過性および代謝研究から薬効予測まで
山下 伸二(摂南大学薬学部薬剤学研究室)
- S1-3 Pharmacoproteomics: 質量分析装置を用いたヒト組織機能性タンパク質の
絶対定量値に基づく薬効副作用予測
寺崎 哲也(東北大学大学院薬学研究科)
- S1-4 抗悪性腫瘍薬の開発とヒト組織利用
佐々木 康綱(埼玉医科大学国際医療センター腫瘍内科)

ヒトにおける薬効を予測する上で重要かつ貴重な情報が得られることから、ヒト組織を用いた検討が積極的に行われています。本シンポジウムでは、ヒトにおける薬物の代謝物予測や経口吸収性の評価、抗悪性腫瘍薬の薬効評価などへのヒト組織活用の有用性と課題について事例を挙げてお話しいただきました。

内山先生からは、ヒトにおける薬物の代謝物に関する情報を医薬品開発の早期の段階から得るための方法の具体的な解説と問題点・課題についてご紹介いただき、山下先生には、ヒトへ経口投与後のバイオアベイラビリティーの程度を開発早期段階において定量的に予測する方法と課題についてお話しいただきました。寺崎先生からは、ファーマコプロテオミクス的手法に基づくヒト組織を用いた合理的な新規薬効予測に関して、質量分析装置を用いた超高感度多蛋白質の絶対発現量の同時解析の応用例をご紹介いただきました。また、佐々木先生からは、抗悪性腫瘍薬の開発におけるヒト組織の活用、効果予測因子としてのバイオマーカーの重要性、さらに、前臨床モデルの構築の必要性とその位置付け、臨床開発過程におけるヒトがん組織活用の倫理的な問題と今後取り組むべき課題等についてお話しいただきました。

【S1-1】内山 稔

ヒト *in vivo* における代謝経路の解明は、薬効予測のみならず薬物相互作用に関するリスク評価など安全性に関する情報として不可欠であり、医薬品開発における重要なプロセスと位置付けられています。ヒト組織やヒトの薬物代謝酵素発現系の利用が可能となり、ヒトにおける定性的・定量的な薬物代謝の検討手段は飛躍的に進歩してきました。本講演では、実験動物を用いた *in vivo* での代謝物の構造解析から *in vivo* 代謝経路の推定、その *in vivo* の結果を再現できる肝細胞を用いた *in vitro* 実験系の構築と代謝経路がヒトと類似性を示す動物の推定などの検討から、ヒトの *in vivo* 代謝プロファイルを予測する方法について事例を挙げてご紹介いただいた。ヒト肝細胞での *in vitro* 代謝プロファイルは、臨床試験で得られた *in vivo* での代謝プロファイルを再現しており、予測性が高いことを示された。一方、新鮮肝細胞と凍結肝細胞を用いた場合の代謝プロファイルが一致しないことや種差がみられること、*in vitro* と *in vivo* の代謝プロファイルが一致しない場合もあり、利用にあたっては十分に注意が必要であることを指摘された。

【S1-2】 山下 伸二

消化管に発現しているトランスポーターや薬物代謝酵素には大きな種差が存在することから、動物を用いた実験結果からヒトのバイオアベイラビリティを正確に予測することは困難とされています。ヒト大腸癌由来細胞や人工膜を用いた膜透過試験と比較して、ヒト抽出消化管膜を用いた試験法は直接ヒトにおける吸収性を検証できる点で極めて有用と考えられています。しかし、抽出消化管を用いた膜透過性が *in vivo* の結果を必ずしも反映しないこと、小腸膜と大腸膜における透過性の矛盾点等について、*in vitro* での膜透過性の評価方法では、*in vivo* での吸収過程には含まれていない絨毛内での拡散過程が存在することが一つの要因であり、拡散過程が膜透過の律速となる薬物では、*in vivo* 評価と不一致が起こることを指摘されました。ヒトでの薬物の吸収性予測において、種差が問題となる過程をヒト組織を用いて検証できる点が大きな利点であるが、ヒトの抽出小腸を用いた場合でも、薬物によっては正確に透過性を評価できないことに留意すべきであると指摘された。

【S1-3】 寺崎 哲也

薬物動態、薬効、毒性を決定する重要な要素として、酵素、トランスポーター、受容体やチャンネルなどのタンパク質が重要な役割を担っている。これらのタンパク質の固有の活性と絶対発現量に関する情報を、種差、各種病態における変化量を統合することで、薬物動態、薬効、毒性に対して新しい観点からの取り組みがおこなわれている (Pharmacoproteomics (PPx))。この PPx の中心になっている技術は、従来測定が困難であった膜タンパク質の絶対発現量を三連四重型質量分析装置 (LC-MS/MS) を用いて測定する手法である。質量分析での測定に適した対象ペプチドの *in silico* 選択法から、トリプシン消化されたペプチド

fragment を選択し、内部標準としての重水素化ペプチドを調製し、定量化に成功している。サンプルの可溶化→トリプシン処理→ペプチドの定量化のプロセスによって、各種タンパク質の絶対発現量の測定に応用されている。今回の発表では、各種悪性腫瘍組織に発現し、薬剤耐性に寄与している薬物排出トランスポーターの発現量と、薬効とのいろいろな関係性に関して適用された例が紹介された。本手法は、非常に応用性が高く、新しいバイオマーカーとしての今後の発展性が期待される。一方、臨床適用を考慮した場合、測定法の validation についても今後の重要な因子となると考えられる。

【S1-4】 佐々木 康綱

抗悪性腫瘍薬の開発には、近年、がん細胞を用いたスクリーニングが前臨床評価として重要視されてきた。たとえば、がん細胞パネル (JFCR39) は、いろいろな抗癌剤の薬効評価に使用されている。分子標的薬の登場により、より明確なターゲットに対する評価がおこなわれている。HER2 検査は、乳癌治療薬トラスツズマブに対する適応対象かを選択するために利用されている。また、癌腫におけるターゲット分子の発現量も指標のひとつになっている。こうした分子標的薬の開発の加速とともに、薬効予測の指標として、バイオマーカーを用いた評価の重要性に注目があっている。しかしながら、最近の知見から、こうした *in vitro* での癌細胞におけるバイオマーカーが、臨床において、サロゲートマーカーになっていない事例も多い。一方、こうした分子標的薬のもついろいろな薬物有害反応に対するバイオマーカーも注目されている。最近では、このような *in vitro* から *in vivo* への予測だけでなく、臨床における探索的な早期臨床試験で、その有効性を確認されるケースが多い。また、癌患者から採取した癌細胞を解析する手法

も多く見られている。一方、こうした傾向は、重篤な有害事象につながる危険性もあり、十分に倫理面での討議が必要と考えられる。また、質疑では、国内で開発されたバイオマーカーをよりグローバルな観点から応用、適用する必要性が討議された。

最後に、4人の先生方からヒト組織を用いた、いろいろな分野での利用、活用事例を発表していただきました。ヒト肝臓で生成する薬物の代謝物の予測、ヒトにおける薬物の経口吸収性、ヒトにおける

抗悪性腫瘍薬の薬効評価など、目的等は異なりますが、いずれの発表とも、ヒト組織を用いることで、ヒトに関する有益な情報を取得することができる一方、必ずしも *in vivo* を完全に反映した情報とは限らないという点が、共通した問題点だったと思います。しかし、ヒト組織から得られる情報は、ヒトにおける薬物の反応を見る上において貴重でインパクトがあることは間違いなく、その情報の *in vivo* への外挿するうえにおける限界や問題点を十分に把握しながら利用していくことが重要だと思われます。

(文責: 千葉大学医学部附属病院 北田 光一
第一三共株式会社 泉 高司)

(5) シンポジウムⅡ「副作用予測とヒト組織利用」

- S2-1 肝毒性評価(発現メカニズム解明へのアプローチ)
横井 毅(金沢大学医薬保健研究域薬学系)
- S2-2 薬剤性腎障害の発現機構解明とバイオマーカーの探索
増田 智先(京都大学医学部附属病院)
- S2-3 ヒト多能性幹細胞由来心筋細胞を用いた創薬スクリーニング
浅井 康行(株式会社リプロセル)
- S2-4 *In vitro* 遺伝子毒性試験の問題点と将来
本間 正充(国立医薬品食品衛生研究所)

はじめに

近年の薬物動態特性の向上を志向した創薬により、臨床試験において薬物動態が問題で化合物がドロップアウトする割合は低下してきた一方、毒性が問題となる割合はむしろ高くなっていることが報告されている。このことは、創薬早期からヒト組織を利用した毒性メカニズムを解明する研究や、毒性を予測するバイオマーカーを探索する研究が重要であることを示している。毒性の中でも医薬品の開発上特に重要なものとして肝、腎、心、および

遺伝毒性が挙げられる。本シンポジウムでは、これらの開発上重要な毒性の副作用予測に焦点をあて、最新知見と将来の展望について4名の先生方から発表がなされた。

【S2-1】横井 毅

反応性代謝物により惹起される肝毒性のメカニズムを明らかにする上で、免疫学的な考察は鍵になると考えられる。免疫学的な考察には *in vitro* 実験系のみでなく *in vivo* 実験系も確立し、複雑に

絡んだ糸を解すようなアプローチが必要となる。演者らは *in vitro* 実験系としてヒト単球系細胞株を用い、サイトカインの産生メカニズムを考察できる系を構築した。この系を用いて、テルビナフィンの IL-8 や TNF α 等のサイトカインの産生に ERK1/2 が関与していることを明らかにした。また、*in vivo* 実験系として BALB/c マウスを用い、Th 細胞の関与を簡便に評価できる系を確立した。本評価系にハロタンを適用することにより、そのアレルギー性肝障害の毒性メカニズムに Th17 が関与していることを明らかにした。さらにジクロキサシリンの肝障害についても、Th2を活性化するジヒドロケトプロスタグランジン D2 (DK-PGD2) 等を併用投与することにより、Th2 が関与していることを示した。このように、様々な薬物の肝障害の原因経路がこれらの実験系を用いて明らかになってきている。

また、演者らは薬物代謝酵素や転写因子の発現を制御する microRNA についても精力的に研究を行っている。現在まで細胞ストレスがトリガーとなり、HNF4 α が miR-34a および miR-24 により抑制されることなどを見出している。ここで重要な事実は、細胞ストレスによって miR-34a および miR-24 が変動するということである。これは、microRNA を毒性研究に応用できる可能性を示唆している。現在、microRNA が病態パターンや特異体質性肝障害に応じた肝毒性バイオマーカーとして使用可能か検討中である。このように、免疫学的な immunopharmacology や microRNA の研究を含んだ pharmacotranscriptomics などを通じて肝毒性発現機構を解明、予測することができれば、より安全な医薬品開発や個別化医療に繋がるものと期待される。

【S2-2】 増田 智先

白金系抗がん剤であるシスプラチンの問題点と

して、腎障害を惹起し、これが用量規定因子となっていることが挙げられる。演者らは、この原因を同じ白金系抗がん剤であるが、腎毒性を示さないオキサリプラチンを用いて検討した。トランスポーター発現系を用いて検討した結果、両薬物とも OCT2 により近位尿細管上皮細胞の側底膜側から取り込まれることが分かった。一方、刷子縁膜側に発現する MATE2-K の基質性は薬物に依存し、オキサリプラチンのみ基質となることが明らかとなった。このことより、シスプラチンの腎毒性は、MATE2-K による排泄機構が働かず、尿細管の上皮細胞に高濃度のシスプラチンが蓄積するために発現するものと考えられた。この毒性発現を回避するため、OCT2 を阻害するイマチニブをラットに併用投与するとシスプラチンの毒性発現が軽減された。臨床用量においてもこの毒性軽減が見られることから、臨床応用も可能ではないかと考えられる。

また、演者らは尿中バイオマーカーの探索も行っている。現在、急性腎不全(AKI) はクレアチニンクリアランスにより算出される糸球体濾過能(GFR)によって診断される。しかしながら、本腎機能マーカーは特異性が低く、AKI の早期検出は困難とされており、代替のバイオマーカーの開発が望まれている。そこでシスプラチン腎症モデルを用いて、transcriptome 解析を行い、バイオマーカーを探索した。その結果、monocyte chemotactic protein-1 (MCP-1) が候補マーカーとして挙げられ、MCP-1 レベルが尿中で血清クレアチニンより早期に上昇することが分かった。さらに、ヒトにおいても同様な上昇がみられることが確認された。このことは、MCP-1 が AKI の非侵襲性バイオマーカーになる可能性を示している。今後、バイオマーカーを用いた様々な薬物の腎毒性発現の予測とメカニズム解明が可能になるものと期待される。

【S2-3】 浅井 康行

創薬スクリーニングは、これまで様々な方法が開発され、用いられてきている。最近の各種のヒトや動物組織における幹細胞の発見と各種動物由来幹細胞の分離培養技術が進展している。本講演では、世界の中心的な製薬メーカーが、ここ数年幹細胞由来多機能細胞を創薬スクリーニングに応用している動きが急速に高まっていることを紹介しつつ、日本における状況を示した。多能性幹細胞由来機能細胞が創薬研究への応用性と有用性の高さを明らかにしつつ今後の展開を例を示された。特に講演者らが開発を進めている心筋細胞を用いたアッセイ系がすでに実用化されていることを含めての話題提供であった。講演者らは、QTempo 技術によりサル ES 細胞由来心筋細胞を開発し、それを用いる心毒性評価系を初めて構築した。幹細胞由来心筋細胞を用いて、開発中の医薬品の QT 延長等をはじめ心毒性評価を行えることは、極めて重要であり、毒性発現機構の解明にもつながるものである。すなわち、多能性幹細胞由来の *cardiomyocyte like cell* (CLC) 塊を用い、シングルディッシュ多電極システム上で電気生理学的に化合物の評価を行う系として開発された。この評価系を、既知化合物を用いて、予測性の高さと簡便性、迅速性を特徴づけ、創薬早期にも活用できる系を目的に開発された。心毒性評価系として用いられるためには、CLC の標準化を行う必要があり、細胞の質の保証の基準を設定し、基準を満たす CLC 塊のみを供給し、再現性がとれるように開発を進めることが重要であり、そのように努めてきている。さらに、創薬早期の多検体、微量の検体に対応できるようにするためのハイスループットが可能となるように開発した 96 ウェル電極プレートの紹介も行った。このような多能性幹細胞由来の各種安全性評価系が構築されていくことは、極めて有用性が高く、簡便で、迅速な創薬スクリーニング

につながる。開発されてきた CLC 心毒性評価系を用いて、アステミゾールの頻脈やソタロールの徐脈など既知化合物の様々な例も紹介もされ、有用性を納得させるものであった。多能性幹細胞由来の機能細胞系の質が保証され、バリデーションのしっかりした、頑健性の高い *in vitro* 評価系のさらなる開発も望まれる。ES や iPS 細胞が必要な時に、必要な数量得られるようにすることは必須であり、可能ならば安価で、大量に、計画的に供給できることが出来れば、研究面での発展に繋がるとともに、創薬スクリーニングにおける評価系としての役割もさらに高まるものと期待できる。

【S2-4】 本間 正充

遺伝毒性試験の目的の一つとして化学物質のがん原性を予測することが挙げられる。現在遺伝毒性は、*in vitro* と *in vivo* 試験を数種組み合わせたバッテリー試験で評価されている。過去の *in vitro* 遺伝毒性試験結果とがん原性試験結果の間の一定の相関性はあるものの、発がん性試験陽性物質が遺伝毒性試験では陰性と判定される例 (*false-negative*)、逆に *in vivo* での発がん性試験陰性物質を陽性と判定する例 (*false-positive*) がかなりの頻度で起きていることが報告されている。この両試験結果の乖離の理由の一つとして、これらの系における薬物代謝酵素とその活性の状態の相違によることを、げっ歯類動物で強い発がん性を有する 2-アセチルアミノフルオレン (2-AAF) やアクリルミドが、遺伝毒性では弱い理由に関して、例を挙げ解説された。いずれも代謝活性化の例であるが、実際には、遺伝毒性につながる代謝活性化における責任酵素の存在の有無しが重要であることを示した。例えば 2-AAF の場合には、硫酸転移酵素の有無により、感受性に相当な差異があることを示し、トランスジェニック細胞を用いる余地があることを紹介された。また、遺伝毒性試験は、

発がんの可能性のある化学物質を幅広くスクリーニングするために、出来るだけ検出感度を高める方法が開発されてきたが、この戦略ではヒトにおける実際のリスクとは無関係な陽性反応を数多く生み出すことも多く、医薬品開発においても本試験法の結果を適用していくには、有用な医薬品候補を正しく評価できないような、開発上の一定の妨げにもなりかねない。一方で、現在遺伝毒性においてもハザードの同定からリスク評価への転換が求められる。リスク評価においては、暴露量の評価と毒性発現メカニズムを考慮する必要がある。後者の例として、Ames 試験におけるニトロピレンなどの芳香族ニトロ化合物の代謝活性化に対するバクテリア特異的なニトロ還元酵素の役割などがあり、本酵素欠損バクテリア株による差応機構の解析が必要となることを示した。またベンツピレンの例のように、ラット肝 S9 で強い作用を示すが、ヒト肝由

来 S9 での活性が低いことは、肝 S9 中に存在する CYP1A1 や 1A2 の活性の違いによることを示した。AF2 は、比較的遺伝毒性と発がん性が一致している。さらに DNA の修復能の相違に関しても考慮する必要がある。本講演では、遺伝毒性試験でヒトのリスク評価を行う場合には、米国科学アカデミーが提唱しているように、ヒト細胞、ヒト代謝系への転換、本来のヒト肝細胞の代謝反応を持つ系の構築の必要性を説かれた。最近の動物福祉・愛護の視点からの 3R の観点からも、ヒト肝細胞、ヒト肝細胞系、iPS 細胞などを用いる遺伝毒性の *in vitro* 評価系の構築は重要であり、また、*in silico* / QASR による代謝物とその遺伝毒性予測等の研究の発展を期待するとされた。遺伝毒性の評価は基本的には毒性発現機序の観点からなされていく必要があることを窺わせる、貴重な講演であった。

(文責: 武田薬品工業株式会社 森脇 俊哉
昭和大学薬学部 吉田 武美)

(6) シンポジウムⅢ「培養組織による細胞工学的アプローチ」

はじめに

私事で恐縮ではあるが、昨年 1 月に「医薬品探索・開発のための細胞アッセイ技術」というシンポジウムを弊所臨海副都心センターにおいて開催したところ、300 名以上の参加申し込みがあり、名簿を見ると国内の名だたる製薬企業が揃った感があった。この時お力添えを頂いたのが、今回の年会の会長の堀井郁夫先生と特別講演をお願いした杉山雄一先生であり、その縁あって堀井先生より本企画の担当を仰せつかった。年会のテーマに『細胞工学からのメッセージ』の一言が添えられて

いることから、堀井先生の思い入れが伝わってきた。

こういった企画が一方通行ではほとんど意味をなさないことは、これまでの経験で身に沁みているが、今回は初めての企画ということで、講演者の人選は筆者に一任して頂き、工学側からこのトピックに取り組んでいる、若手研究者を厳選させて頂いた。若手ではあるが、筆者のところの杉浦以外は皆研究室の主宰者であり、今後我が国においてこの分野を率いて行くと思われる先生方である。講演タイトルと講演者名を以下に記す。

- S3-1 **マイクロウェルアレイを用いた創薬研究のためのマイクロ組織形成技術**
中澤 浩二(北九州大学国際環境工学環境生命工学科)
- S3-2 **灌流培養チャンバーアレイチップによる薬物毒性評価**
杉浦 慎治(産業技術総合研究所)
- S3-3 **酸素透過膜を用いた新たな肝細胞培養系**
酒井 康行(東京大学生産技術研究所)
- S3-4 **細胞シートを用いた血管形成評価**
紀ノ岡 正博(大阪大学大学院工学研究科)
- S3-5 **創薬支援への応用を目指したオンチップ・セロミクス**
安田 賢二(東京医科歯科大学生体材料工学研究所)

なお、安田先生は、学務のため急遽おいでになれなくなり、教室の金子智行先生に代わって講演して頂いた。また、筆者一人では荷が重いであろうということから、堀井会長が、アステラス製薬の神村秀隆氏に座長をお願いして下さったが、お陰様で総合討論を上手くまとめて頂くことができた。各自の講演時間が10分と短かったことから、共通する背景等は、最初に筆者が「細胞工学的アプローチに期待するもの」と題して総括した。

各講演の内容

具体的な内容は、誤りがあると演者の方々にご迷惑を掛けするので、講演要旨を参照して頂く、あるいは電子メールで直接お問い合わせ頂くこととして、ここでは筆者がお願いした背景を掻い摘んで記しておく。また、筆者の講演要旨は無いので、シンポジウムの趣旨を簡単に記す。

【趣旨説明】金森 敏幸

バイオテクノロジーの分野では、目的に応じた様々な細胞培養技術が研究開発されている。医薬品開発プロセスで用いられている cell-based assay の細胞培養技術は、基本的には1世紀近く

前から行われている単層静置培養であり、バイオテクノロジーの成果を取り入れることにより、医薬品開発の期間の短縮、コストの削減が期待できるのではないかと。工学は掲げられた目標(開発すべきもののスペック等)に最短で到達するための方法論を提供する学問であり、目標無しには動きが取れない。是非、こういった機会を通じて、情報交換をして欲しい。

【S3-1】中澤 浩二

独自に開発したマイクロウェルアレイを用いると、幹細胞やES細胞、神経幹細胞から均一な微小組織体(スフェロイド、胚様体、ニューロスフェア)が自発的に形成され、従来の単層静置培養では見られない、*in vivo*に近い機能が発現することを見出した。

【S3-2】杉浦 慎治

灌流培養によって細胞の機能を引き出すことに着目している。培養液等を流しながらマイクロチャンバー内で細胞を培養できる灌流培養チャンバーと、任意の段階希釈系列をマイクロチップ上で自動的に調製できるグラジエントミキサーを組み込んだ

だ灌流培養マイクロチャンバーアレイチップを開発した。

【S3-3】 酒井 康行

培養細胞の極性に着目し、酸素の供給方法(濃度勾配)によって肝細胞の極性が制御されると推察した。酸素透過膜を組み込んだマルチウェルプレートによって肝細胞を培養し、その機能を詳細に調べた。肝細胞の酸素消費速度は従来考えられていたよりも相当高く、その供給量によって培養後の機能が全く異なることを見出した。

【S3-4】 紀ノ岡 正博

温度応答性皿を用いてシート状の細胞組織体を培養し、それを積層することにより3次元構造体を得る技術。一般的な画像処理により2次元的に定量解析が可能であること、3次元構造体が安定して得られることなどから、血管新生への薬物の影響など、細胞アッセイへの応用が期待される。

【S3-5】 金子 智行

マイクロチップ上に個々の細胞を規則的に配置して培養し、細胞組織体ならではの機能を構成論的に探っている研究。主に心筋細胞を用いて、QT延長や各種イオンチャンネルの状態を、任意に形成させた心筋細胞ネットワークで評価することに成功している。

ランチョン・プレゼンテーション

シンポジウムⅢの講演時間が短く、講演件数も限られることから、1日目の昼食時にランチョンでポスター発表を行うことが、急遽組織委員会で提案、承認された。時間的猶予がなかったため、主に組織委員の先生方の教室からと、筆者のチャン

ネルを通じての発表申し込みとなったため、件数が15件と少なく、またやや偏った内容であったこととお許し頂きたい。

しかしながら、同時帯に行われたHAB研究機構の役員会出席者以外大多数の参加者はポスター会場においで頂いたようで、事務局にご用意頂いた昼食が足りなくなるのでは、とひやひやした。筆者が見る限り、どのポスターでも活発に議論が行われていた。発表者の何人かに声を掛けたが、理工系の学会では無いような内容の濃い具体的な議論ができ、次の段階(後日研究室を訪問するなど)に発展した例もあったそうで、発表者の皆さんも非常に喜んで下さった。組織委員会のご配慮に感謝申し上げたい。

堀井会長のご配慮で急遽設けられたポスター賞(商品はデジタルカメラ)は、筆者の独断で、「P8:マイクロ組織体形成・培養のためのマイクロチップの開発」を発表した北九州市立大学の堺祐輔氏に差し上げた。

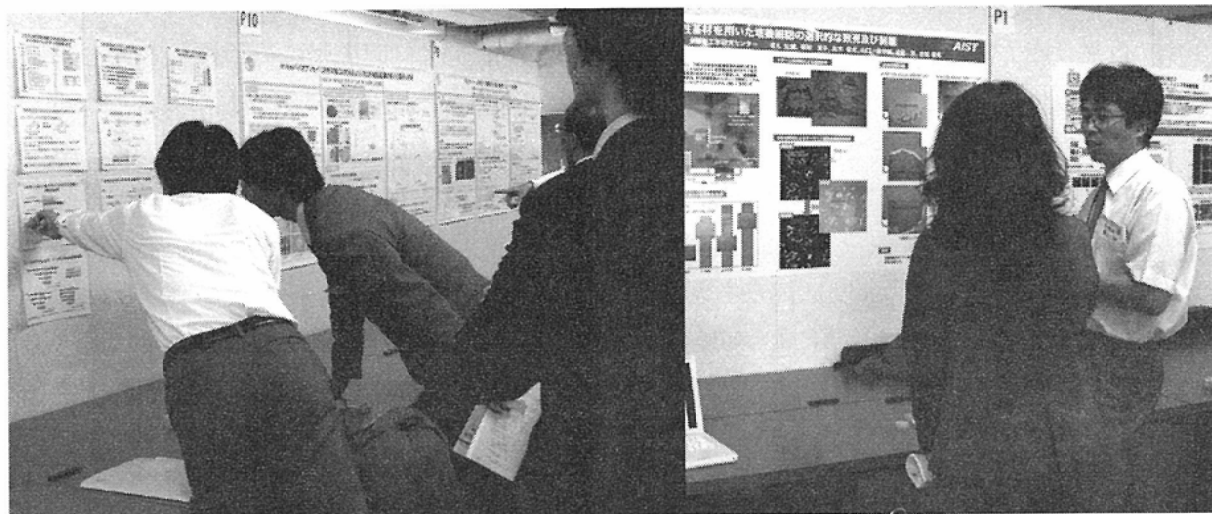
おわりに

こういった企画は繰り返しやっつけていかないと、なかなか実を結ばない。また、はじめにも書いたが、こういった境際領域の新技術は一方通行の情報の流れでは決して育たない。繰り返し、粘り強く、いろいろな角度で垣根を取り払って行く必要性を強く感じている。そして、新技術の発展と普及のためには、一つの具体的な成功例を生み出すことが不可欠である。

幸い、来年度の学術年会長をお引き受け下さる山添先生も、同じような企画を継続したい、と仰っている。この分野から日本発の新技術が生まれ、世界に普及することを夢見ている。

(文責: 独立行政法人産業技術総合研究所 金森 敏幸
アステラス製薬株式会社 神村 秀隆)

【ランチョン・プレゼンテーション】



学術年会 1 日目に、薬物動態関連研究者、毒性関連研究者、細胞工学関連研究者の相互交流を目的としてランチョン・プレゼンテーションを企画しました。オーガナイザーの金森先生(産総研)、神村先生(アステラス製薬)のご尽力で 15 演題のご発表があり、約 150 名の方がご参加され活発な討議が行われました。

会場や時間の制約から、発表者、参加者の皆様にはご不便をおかけしましたことをこの場をお借りしてお詫びいたします。

4. 市民公開シンポジウムの報告

第 16 回 HAB 研究機構 市民公開シンポジウム 「インフルエンザと新型インフルエンザ」

日時: 2010 年 5 月 22 日(土) 14:00 ~ 17:30

場所: 昭和大学 上條講堂

座長: 深尾 立 (千葉労災病院、HAB 研究機構理事長)

堀井 郁夫 (昭和大学薬学部、ファイザー株式会社)

PD-1 新型インフルエンザ(パンデミック H1N1 2009)について -発生からこれまで-
岡部 信彦 (国立感染症研究所 感染症情報センター)

PD-2 新型インフルエンザ -これからどうなる?-

工藤 宏一郎 (国立国際医療研究センター 国際疾病センター)

PD-3 ラピアクタ開発物語

中野 恭嗣 (塩野義製薬株式会社)

総合討論

はじめに

HAB 研究機構の市民公開シンポジウムは、毎回「身近な病気とその治療薬の開発物語」をテーマとして開催している。第 16 回となる今回のシンポジウムは、2009 年 3 月にメキシコを基点に世界的な流行をきたした「新型インフルエンザ」をとりあげた。この新型インフルエンザ(H1N1)は、メキシコの養豚場でみられた豚由来の A 型インフルエンザが変異し、人から人へ感染するようになったと考えられ、当初は季節性インフルエンザと比較して高い重症化率や死亡率を示したことから、世界保健機関(WHO)は世界的流行病(パンデミック)であることを宣言し、警戒水準をフェーズ 6 に引き上げた。その為、わが国でも空港での水際対策やワクチン接種の順位など大きな社会問題となったことは記憶に新しい。幸い新型インフルエンザは下火となってきたが、今回のシンポジウムでは最前線

で対策に奔走された国立感染症研究所岡部信彦先生、そして国立国際医療センター工藤宏一郎先生に講演をお願いすることができた。

【PD-1】岡部 信彦

国立感染症研究所の岡部先生はまず、風邪とインフルエンザの違いについて解説された。風邪もインフルエンザも症状的には、鼻水が出たり、咳やくしゃみが出たりということで、良く似ているが、インフルエンザの場合は、突然高熱が現れて、関節痛そしてさらに肺炎、脳炎、脳症と重症化し、死亡する可能性があると言明された。続いて、インフルエンザ流行の歴史、インフルエンザウイルスの発見、ワクチン開発と治療法の発展について説明された。インフルエンザは数 10 年毎に世界的に大流行し、わが国では国民の約 10%が感染するということがあったが、今回の新型インフルエンザには約 20%も

の人が感染し、200人の方が不幸にして亡くなったということであった。しかし、季節性インフルエンザに比べ、患者数は多かったものの新型インフルエンザによる死者は少なかったという側面もあり、わが国の対策が外国からも注目されているとのことであった。

【PD-2】 工藤 宏一郎

国立国際医療研究センターの工藤先生は、まず人畜共通感染症としてのインフルエンザ、そしてスペイン風邪、アジア風邪の歴史をご紹介された。さらに、2005年以降に中国や東南アジアで流行した鳥インフルエンザ(H5N1)に関しても講演をいただいた。わが国でも養鶏場で死んだニワトリから鳥インフルエンザウイルスが検出されたために殺処分を余儀なくされ、養鶏業界に大きな問題を与えた事例があった。この鳥インフルエンザに関しては、ニワトリで死亡率が100%、ヒトでは50~60%と非常に強毒性のウイルスであることもあり、治療方法確立と感染を広めないための対策が必要である。工藤先生らは、鳥インフルエンザ(H5N1)の流行地の調査研究を行った結果、重篤化に関係する社会的側面で、ヒトと家畜、家禽類が接近しているという問題があり、さらに公衆衛生が未整備であったり、貧困の問題があったりして、早期に適切な治療が行われないことで、重篤化と感染を拡大していくという推論をされたが、新型インフルエンザ(H1N1)についても同様の問題を指摘された。

一方わが国では、今回の新型インフルエンザの流行において、予防としてワクチンが有効であること、治療として基礎疾患に対する適切なコントロールをきちんと行い、抗ウイルス剤の投与だけではなく、抗炎症薬の併用を行うことで症状を軽く済ませ、治療できることが証明され

たとのことであった。しかし、ウイルスの突然変異が早いため、数種類の抗ウイルス薬が常備されるよう、製薬会社側への要望もなされた。

【PD-3】 中野 恭嗣

塩野義製薬株式会社の中野先生からは、まず病原であるインフルエンザウイルスの構造をご説明いただいた。

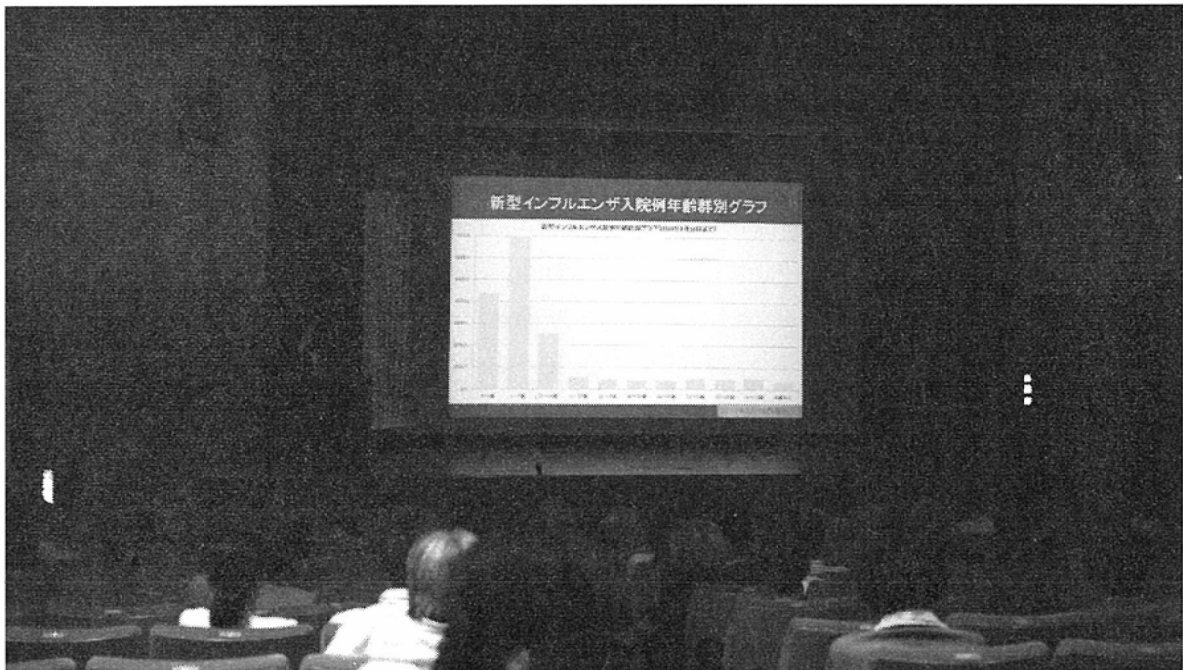
インフルエンザウイルスのエンベロープは、ウイルスが放出されるときに宿主となる細胞の細胞膜を獲得したもので、その表面にはヘマグルチニン(HA)、ノイラミニダーゼ(NA)と呼ばれる2種類のスパイクが存在している。現在ある抗ウイルス薬はこのノイラミニダーゼ阻害剤で、感染初期においてインフルエンザウイルスの体内での増加を防ぎ、結果的にインフルエンザを早く治すというものである。2007年以降、高病原性鳥インフルエンザウイルス(H5N1)が各地の養鶏場で検出されたことや、一昨年には、タミフル耐性ウイルスがまん延したことから、新しい抗インフルエンザ治療薬の開発が強く望まれ、ラピアクタは、臨床試験を日本だけではなく台湾と韓国の3国で共同して実施した。さらに、当局の事前評価相談制度を利用して約2年半という異例の速さで、このラピアクタの開発をすることができて、世界に先駆けて日本での承認、発売にこぎつけることができたとのことであった。その後、今回の臨床試験結果を利用してアメリカでも承認され、高病原性鳥インフルエンザ、新型インフルエンザの流行、そしてタミフル耐性ウイルス等の出現懸念から迅速に医療の現場で使える薬が供されたことが説明された。

昨年末に、ワクチンの絶対数が不足して、優先接種の順番が問題となったりしたが、幸いにして新型インフルエンザは弱毒性で、現在はそ

の流行も小康状態となった。2003年のSARS、そして2009年の新型インフルエンザと、21世紀になって2度も新しい感染症の流行がおこったわけであるが、今回の市民公開シンポジウムの参加者は講演を通してそれらの感染症につ

いて復習をし、また、感染症対策に理解を深めていただいたのではないかと思います。

(文責:HAB 研究機構 事務局)



5. <連載>最先端の医療とそれを支える基礎研究の現状と展望

ヒト iPS 細胞は無限に増殖し、また、体のあらゆる細胞に分化できる能力を持つことから、再生医療だけでなく、医薬品開発研究において、薬効評価や毒性評価のための医薬品開発の有用なツールとしてその実用化が期待されています。そのヒト iPS 細胞の開発に携われた桜田先生による、若手研究者必読の連載です。第 2 回目は、創薬研究におけるセレンディピティーに関するお話をいただきました。

ポートアイランド・ブルース [第 2 話]

ソニーコンピュータサイエンス研究所
桜田 一洋

科学のだいご味は、どのように解いたらいいのかが分からない問題に端緒をつけることにある。創薬における研究開発は多くのステップからなり、各ステップに求められる役割は異なっている。シェーリング/バイエル神戸リサーチセンターの役割は創薬の開始点にあたるコンセプト創成 (Concept generation) であった。コンセプトとは疾患をどのようにとらえるかという視座と、それに対してどのように治療するかという構想の二つを意味する。コンセプトが誤っていれば、後の研究ステップがどれだけすぐれていても新薬の開発に成功することはない。一方で、独自のコンセプトを生成することは容易ではない。そこにはセレンディピティーが重要な役割を担うことになる。

セレンディピティー

予期せぬものを手繰り寄せる力、それが私の考えるセレンディピティーだ。予期せぬものを手繰り寄せる能力とは先天的なものではない、そこには必ず準備が必要である。そこに解ける問題がやってきた時にそれを見逃さない注意深さが加わる必要がある。

□ワンポイント解説□

セレンディピティーを辞書で引くと「掘り出し物を見つける才能」とある。セレンディピティー能力を高めるためにも、やはりセレンディピティーが必要で有効だろう。

研究開発には仮説検証型と現象分析型という大きく二つのアプローチがある。後者はフェノタイプスクリーニングあるいはブラックボックススクリーニングと呼ばれ、培養細胞などを用いてまずアッセイ系を構築し、その後適当な化合物や遺伝子を選んでランダムに投与し、表現型の変化を指標に化合物や遺伝子を選別する方法である。手法の特徴から「ふりかけ実験」とも呼ばれる。このように現象から探索する方法は一見すると先行する仮説を必要とせず予想外の発見へとつながる可能性があると考えがちである。しかし、現在グローバルな製薬企業でフェノタイプスクリーニングをメインにおいた探索プロジェクトはほとんどない。フェノタイプスクリーニングで探索した化合物はたとえ画期的でもどこかで予期しない副作用が検出される可能性が仮説検証型で開発した薬剤よりも高いのだ。

生命科学では「機能」という概念で生物の特性を表象する。これを機能主義という。機能主義の限界は、機能というものが常に文脈(環境条件)に依存している点にある。すなわち文脈が異なれば細胞や分子の機能は変化することになる。一つの細胞や分子をあるがままに機能によって表現するためには可能性のあるあらゆる文脈を想定し、その各条件で機能を観察することが必要である。しかし現実的にこのような環境条件を網羅することはできない。フェノタイプで発見された化合物や遺伝子の「有用そうな機能」は構築したアッセイ系という文脈において発見されたものである。それが人体という複雑で多様な環境下で同じように機能するという保証はない。しかし先行する知見が十分に存在しないことから必然的にフェノタイプスクリーニングの結果に強く依存したコンセプトの創成を行ってしまい、化合物や分子の本質を見誤ってしまう傾向が高まってしまふのだ。時間をかけて蓄積されてきた独自の経験を踏まえて実施される仮説検証型の研究開発が重視される理由はそこにある。急がば回れなのだ。

ヒト iPS 細胞技術開発におけるセレンディピティー

転写因子を細胞で強制発現することで細胞の状態を変えるというコンセプトをはじめて実証したのは 1995 年にガンのために 49 歳でなくなったハロルド・ワイントraubである。ワイントraubは 1987 年 12 月の Cell 誌に非筋肉細胞である線維芽細胞に MyoD という転写因子の遺伝子を導入することで筋肉関連の遺伝子を発現させることができることをはじめて報告した。その 10 年後の 1997 年の 12 月、米国ソーク研究所の Fred Gage の研究室で私は妻と共同で神経幹細胞に Nurr1 という転写因子の遺伝子を導入することでドーパミン作動性ニューロンの

マーカー分子であるチロシン水酸化酵素 (tyrosine hydroxylase: TH) を誘導発現させることに成功した⁽¹⁾。この研究が私のヒト iPS 細胞技術開発の原点になった。

1995 年血液を再生する働きのある G-CSF やエリスロポエチンなどのタンパク医薬が大きな市場を形成しはじめていた。G-CSF やエリスロポエチンに続く新しいタンパク医薬の開発を目指して血液以外の組織、例えば脳、心臓、腎臓、に対して組織の再生に働く新しい分泌性タンパクを探索することが協和発酵(現協和発酵キリン)での私の研究テーマであった。しかし、大規模の探索を行っても各臓器や組織に特異的に発現している分泌性の分子はなかなか発見できないでいた。同じ頃、組織の再生に組織中の幹細胞が働いていることを示唆する情報が蓄積しはじめていた。組織幹細胞の増殖と分化を制御する転写因子を同定し、この転写因子の発現を誘導するような化合物を発見することができれば分泌性の再生因子の代わりに組織の再生を誘導できるのではないかと当時考えはじめていた。協和発酵から成体脳にある神経幹細胞の研究の先駆者である Fred Gage 教授の研究室への留学が許可されたのはこの基本コンセプトが承認されたからだ。

中脳ドーパミン作動性ニューロンはパーキンソン病で選択的に失われるニューロンである。私はパーキンソン病の新規の治療法開発するため、ソーク研究所で大人の脳内に存在する神経幹細胞からドーパミン作動性ニューロンを薬剤により再生誘導させるという治療コンセプトを創成し、研究を開始した。当時、すでに発生学の研究からドーパミン作動性ニューロンの分化には FGF-8 と Shh という二つの分泌蛋白が

働いていることを明らかになっており、また KO マウスの解析などから Nurr1 と PitX3 という二つの転写因子が中脳ドーパミン作動性ニューロンの分化に働いていることが報告されていた。二つの分泌性タンパク、二つの転写因子のなかで最も劇的な変化を誘導したのは転写因子 Nurr1 をレトロウイルスベクターで神経幹細胞に強制発現したときだ。免疫染色で解析すると神経幹細胞自身をふくめグリア細胞、ニューロンすべての細胞でドーパミン作動性ニューロンのマーカー分子であるチロシン水酸化酵素を発現したのだ⁽¹⁾。この研究から、私は転写因子を強制発現することが細胞分化に劇的な影響を与えられること、そのトレードオフとして転写因子を強制発現した細胞は一種の勘違いを犯し本来の生理的な細胞とは異なる異常な細胞を誘導することを学んだ。

より生理的な条件に近い体細胞を転写因子の組織幹細胞に強制発現することにより誘導する研究は帰国後も私の重要な研究テーマとなった。最初の挑戦は骨髄由来の間葉系幹細胞からの心筋分化を促進させるために、心臓の分化誘導に関係する Csx/Nkx2.5 と GATA4 という二種類の転写因子を間葉系幹細胞に導入した研究である。この仕事は 2002 年に現在国立成育医療センターの梅澤明弘先生と協和発酵東京研究所との共同研究として協和発酵東京研究所の山田陽史研究員が中心となり実施された。ソークで実施したのと同様にレトロウイルスベクターを用いて培養した間葉系幹細胞へ転写因子を導入し、Csx/Nkx2.5 と GATA4 を同時に導入された間葉系幹細胞は心筋幹細胞に似た細胞へと変換された⁽²⁾。この結果は、組織幹細胞から多能性幹細胞に似た細胞へと変換させる iPS 細胞のケースとよく相似している。

シエーリングの神戸研究所に移籍した後、最初に取り組んだのはヒト間葉系幹細胞へ転写因子 NR5A1/SF-1/AD4BP 遺伝子を導入する研究であった。転写因子 SF-1 を導入され間葉系幹細胞は多数のステロイド合成酵素を誘導発現し、実際に様々なステロイド合成酵素の産生が確認された⁽³⁾。しかし内在性の SF-1 の発現はほとんどなく、ステロイド産生細胞に似てはいるが厳密には一致しない細胞へと変換されたと結論づけた。

なぜ初期化の研究に取り組んだのか

シエーリング/バイエル薬品の神戸研究所でヒト iPS 細胞の研究開発を行ったのはヒト ES 細胞の代替細胞を作製したいと考えたからではない。体内の組織幹細胞を標的として薬剤で再生を誘導するコンセプトの最大の課題は、加齢や炎症に伴い組織幹細胞の機能が環境型エピジェネティクスにより低下してしまう点にある。これは組織幹細胞を生体外で長期培養する場合も同様である。シエーリングの神戸研究所に移籍した 2004 年の時点ですでに 8 年近く組織幹細胞を扱っていた経験から、研究所をスタートさせるにあたりこの問題を克服することは必須であった。このような細胞の汚れを克服する方法として生体内に残存する未分化な幹細胞を選択的に活性化させる研究をまず立ち上げ、その後初期化の装置を誘導させるという戦略を立ち上げたのだ。結果的にこの二つの戦略は融合し、ヒト iPS 細胞技術開発の成功へとつながることになる。ここで重要なのは、技術的な点でもコンセプトの点でも私たちにとってはヒト iPS 細胞の研究が特別なものではなく、私にとっては 4 番目の「組織幹細胞へのウイルスベクターによる転写因子の強制発現」の仕事と位

置づけられたことだ。ヒトiPS細胞誘導条件を世界と伍して同定するという幸運を手繰り寄せられたのは、そのための準備が予期せずに出

ていたからなのだ⁽⁴⁾。これが最初のセレンディピティーである。

参考文献

1. Sakurada K, Ohshima-Sakurada M, Palmer TD, Gage FH. Nurr1, an orphan nuclear receptor, is a transcriptional activator of endogenous tyrosine hydroxylase in neural progenitor cells derived from the adult brain. *Development*. 126(18):4017-26. 1999.
2. Yamada Y, Sakurada K, Takeda Y, Gojo S, Umezawa A. Single-cell-derived mesenchymal stem cells overexpressing Csx/Nkx2.5 and GATA4 undergo the stochastic cardiomyogenic fate and behave like transient amplifying cells. *Exp Cell Res*. 313(4):698-706. 2007.
3. Sakai N, Terami H, Suzuki S, Haga M, Nomoto K, Tsuchida N, Morohashi K, Saito N, Asada M, Hashimoto M, Harada D, Asahara H, Ishikawa T, Shimada F, Sakurada K. Identification of NR5A1 (SF-1/AD4BP) gene expression modulators by large-scale gain and loss of function studies. *J Endocrinol*. 198(3):489-97. 2008.
4. Simon BM, Murdoch CE and Scott CT. Pluripotent patents make prime time: an analysis of the emerging landscape. *Nature Biotechnology* 28: 557-560, 2010.

6. <新連載> ヒトの臓器のよもやまばなし

わが国でも、薬物代謝の研究にヒト肝マイクロソームやヘパトサイトをルーチンで用いるようになってきておりますが、1995年頃までは非常に困難でした。鎌滝哲也先生は、早くからヒト試料を用いた研究の有用性を指摘され、ヒト試料を用いられて、チトクローム P450 の薬理学的・毒性学的研究と分子生物学的な研究、そして遺伝子多型の研究まで優れた業績を上げられ、2007年には紫綬褒章を受章されました。

本号から連載コラム「ヒト臓器のよもやまばなし」がスタートします。ヒト試料を用いた研究話だけでなく、鎌滝先生の研究哲学まで語っていただけたと思います。ご期待下さい。

第1話:初めてヒトの肝臓を見た!

北海道大学名誉教授

鎌滝 哲也

はじめに

私どもがヒトの肝臓を使って発表した論文 (Chem.Pharm.Bull., 1971年に2報)は、薬物代謝の分野では世界で最初の論文と思います。これから紹介するように、これらの研究は理解者のご協力あってのものだと思います。

ヒトの薬物代謝の予測

薬物代謝の研究分野ではヒトの薬物代謝を予測することが必要です。なぜなら、ヒトと動物の間には大きな種差があるからです。薬物代謝の種差のために、ヒトでしか見られない毒性が起こることもあるからです。でも、当時はヒトの肝臓を使わず、動物を使ってヒトの薬物代謝を予測しなければならぬという考え方でした。でも、考えてみれば、動物を使ったら動物のことしか分からないに決まっております。動物を使ってヒトのことを予測するなんて、どう考えたって無理に違いありません。1974年に雑誌、「薬局」に恩師(北川晴雄教授)と連名で総説を書いたことがあります。「ヒトを使わずに人の事なんか予測できるはずがない」と書きました。助手として

は、かなり大胆に書いたと思います。教授の名前がファーストオーサーの総説ですから、私はなんでも書けたと思います。

初めての研究テーマ

北川晴雄先生のお名前は皆様ご存知ですから、北川先生と数名の先生方に限っては名前を書かせていただきます。が、次回からは、登場する先生方のお名前は書かないことが多いかも知れません。現在は、ヒトの臓器の使用については複雑な手続きを経なければなりません。当時は法医や病理の先生方の責任で、臓器を提供していただくことができました。私が教授に言われ初めてこの研究に着手した時、その研究のテーマは、ヒトの肝臓の薬物代謝酵素活性を測定することでした。しかし、生きたヒトの肝臓を用いることはできないので、亡くなったヒトの肝臓を用いることになりました。とはいえ、死亡してから何時間かすると人の肝臓の酵素活性は減少しますから、生きたままの酵素活性を測定することはできません。そのため死後経時的に酵素活性を測定することにより、死後0時

時間の酵素活性を推測することにいたしました。まず最初に、北川先生から千葉大学の法医学教室の宮内教授に肝臓を提供して下さるようお願いしていただきました。宮内教授は快く引き受けてくださり、実際には、宮内先生の下におられた上山先生に依頼していただきました。上山先生(その後、獨協医科大学の法医学教室教授)には沢山のことを教わりました。例えば、交通事故で誰かがひき逃げされた場合、その引かれた人の衣類に付着している超微量の塗装を分析すれば車の種類や年式までわかるということでした。ですから、交通事故でひき逃げしても、なかなか簡単には逃げおおせられるものではないという事がわかりました。また、三角関係のもつれで、誰かが殺されたというような場合、大方殺されるのは女性だということも教わりました。ここではその理由を言いませんが、なぜ女性が殺されるのか。お考えになってください。男と女の性質の違いだと思います。上山先生は非常に紳士的で、かつ学究肌の先生だったと思います。私は当時薬学部の助手でしたが、法医学だけではなく、沢山のことを教わりました。当時は、毎日朝刊を読み、殺人事件があったかどうかを見ました。あれば、その夜は徹夜で実験でした。

恩師、北川先生

私の恩師の北川先生についていまだに忘れられない思い出があります。北川先生は、前橋の北川病院の御曹司だったそうです。もちろんご両親は、北川先生がお医者さんになって病院を継ぐことを望んだようです。実際、北川先生は優秀であり、医学部にも進めたのですが、先生は医者になる事を望みませんでした。それは、北川先生は、血を見るのが嫌いだったからだと思います。ある日、酒を飲んだ上での殺傷事件が

ありました。大量の出血で死亡した、いわゆる、「失血死」でした。冬で、しかも、路上に死体が放置されたので、肝臓は新鮮なままで、研究には最高のサンプルでした。しかし、アルコールを飲んでいたので、その肝臓はアルコールの臭いがプンプンしておりました。実験を始めると、そこに北川先生がおいでになりました。先生に、「先生、こんな風にアルコールのにおいがプンプンしていますよ」と言いましたら、先生は、「どれどれ、本当だね。」と仰いました。その後奥様にお聞きしたところでは、「鎌滝くん、あの日パパは夕食が食べられなかったのよ」と仰っておられました。

監察医務院で

千葉大学の法医学教室だけではサンプルの数が少ないので、北川先生は東京都監察医務院の先生にもお願いしていただき、かなり頻りにサンプルをいただきに通いました。その頃から少しヒトの臓器を用いることが難しくなってきたように思います。なぜならば、例えば、人の臓器を大切にせずバケツに入れて持ち歩いたというような若い医師がいたらしく、遺族からクレームがついたこともあったようです。医師にとっては扱い慣れている臓器とはいえ、遺族にしてみれば、大切な人の臓器ですから、バケツに入れて持ち歩くなどは常識外のことでした。東京都監察医務院の先生にも面白いことをお聞きしました。解剖中の遺体の肺を見ましたら真っ黒でした。それで先生に、「この人はスモーカーなのでしょうか」とお聞きしました。そうしましたら、先生は「東京に住んでいる人の肺は、みんなこのように真っ黒ですよ」と仰っておりました。そういえば、赤ちゃんを解剖している時には、その赤ちゃんの肺はピンク色でした。東京の大気汚染はそこまで来ているのかと、大いに感じたことでした。

7. HAB 研究機構 会員の頁

HAB 研究機構では多くの賛助会員・正会員の皆様との共同研究を行っております。このコーナーではそういった皆様から頂きました研究報告や研究所・教室の御紹介、その他ヒト組織の有効利用に関することなど、多岐に渡るご意見・感想を掲載しています。

(1) アスビオファーマ株式会社の紹介

アスビオファーマ株式会社

金井 靖

アスビオファーマ株式会社は、1979年にサントリー株式会社の医薬事業部として創業した後、2002年に第一サントリーファーマ株式会社に、2007年に第一三共株式会社の発足に伴いアスビオファーマ株式会社になりました。さらに、2010年からは神戸医療産業都市に探索研究から前期臨床開発までの機能を集約し、研究開発型の創薬ベンチャーとして再出発しました。以下、本稿をお借りして弊社の紹介をさせていただきます。

弊社はこれまでにサンリズム(不整脈治療薬)、ビオプテン(先天性代謝異常疾患治療薬)、ビオガンマ(菌状息肉症治療薬)、ハンブ(急性心不全治療薬)、ファロム(細菌感染症治療薬)及びアデノスキャン(心臓疾患診断補助剤)を上市しました。このなかで低分子医薬品は4種でバイオ医薬品は2種であり、これらの実績は低分子及びバイオ医薬品の双方で磨いたサイエンスの基盤、独自の発想や多彩な応用力によるものと考えています。

弊社は医療の未充足ニーズに応えるために、ファースト・イン・クラスの新薬候補物質の獲得を目指しています。2010年からは第一三共株式会社のグループ各社との連携のもと、弊社は新薬候補物質の探索研究、非臨床開発研究及

□ワンポイント解説□

当社研究開発の運営体制は、プロジェクトチームとファカルティの両軸で、ファースト・イン・クラスの新薬を生み出します。

び前期臨床開発(POC獲得)までの一貫した創薬体制を構築するために、東京、大阪、群馬にある事業拠点を神戸医療産業都市に集約し、研究開発、企画、経営の一体化を図ります。神戸医療産業都市は国内有数の医療産業専用のクラスターとして、先端医療センター、理化学研究所及びその他の医療関連の施設が充実しています。また、170社を超える医療関連企業等が集積しており、創薬の研究開発を進めるうえで最も相応しい立地と考えています。

弊社の研究開発の運営体制ですが、研究開発テーマのユニットであるプロジェクトチームを横軸に、専門分野・技能のユニットであるファカルティを縦軸にした組織にしています。そのプロジェクトのリーダーには年齢制限はなく、プロジェクトの特性、専門性を見極め、最適な研究者が抜擢されます。プロジェクトチームと経営は直結し、迅速な意思決定を実現します。プロジェクト毎に担当研究者がファカルティから選任さ

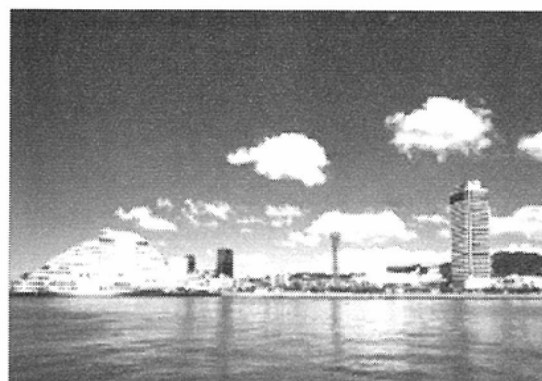
れ、専門性が異なる研究者がチームになりプロジェクトを一丸となって進行させます。さらにファカルティではその次のテーマの発掘のために、研究者全員が新薬の芽を発見する専門性、アイデア力、技術力を身につけます。

薬物動態及び安全性評価に従事する研究者は同一のファカルティに所属します。ファカルティのミッションは探索研究から前期臨床開発段階での薬物動態及び安全性評価であり、各種評価系を用いて特性が良好な化合物を選択します。また、特性が不良な化合物においてもその原因を究明し、合成展開の方向性を提案して課題改善を目指します。一方で、非臨床試験での評価の限界を十分認識し、新規評価方法を積極的に取り入れています。臨床試験段階においては、バイオアナリシス及び薬物動態解析などを支援し、安全性においては動物を用いた安全性試験に基づきヒトでの有害事象に対して予測や考察を行います。これまでも薬物動態及び安全性が連携し、動物種の選定(代謝の種差)、暴露方法の検討(投与方法)、TK測定及び安全性のマージン計算などを協同で実施してきました。最近、毒性回避に向けたメカニズム検討の際に、薬物動態と安全性が連携する機会がますます増えてきております。

例えば、代謝物の安全性評価、反応性代謝物、組織残留性などの課題に対して、化合物選択時の評価項目の内容やその実施時期を薬物動態と安全性の切り口から協同で検討しています。これらの課題にはヒトでの用法・用量を踏まえた検討が必要になります。このため、今後はヒトでの薬効・毒性発現の予測のために、PETなどの分子イメージング、*in silico*予測及びバイオマーカー探索などの新規評価技術の確立、探索的臨床試験の実施、トランスレーションリサーチの推進及びモデル&シミュレーションなどによる臨床開発の機能拡充が必要と考えています。

以上、弊社はファースト・イン・クラスの創薬をめざし、画期的新薬の創薬に邁進します。簡単ではありますが、アスピオファーマの会社紹介をさせていただきました。

最後に、ヒトでの代謝物検索やPK予測に加え、今後は安全性予測にヒト試料の有用性が増すことが予想されます。このような試験にエイチ・イー・ビー研究機構がヒト試料を提供され、またヒト試料の有用性・必要性を社会に啓蒙活動されることに感謝申し上げます。



(2) 研究紹介:ラット動態実験から臨床薬物動態試験用治験薬の製造まで

京都薬科大学薬物動態学分野 教授

高田 寛治

昭和 46 年に京大大学院薬学専攻科へ入学して瀬崎教授から与えられた研究テーマは、有機陰イオン性薬物の胆汁排泄に関する研究でした。当時は生物薬剤学研究が世界的に始まった頃であり、薬物の排泄過程における腎・肝の振り分けの機構が殆ど解明されていませんでした。思い返せば、有機陰イオン性薬物とは云うものの、実際に研究に用いたのは肝機能診断薬などの色素の類でした。ラットに静注で投与した後、胆管に挿入したカニューレを通して 24 時間にわたり胆汁を採取し、分光光度計で分析を行うというレベルの実験でした。LC/MS/MS を駆使して超高感度の分析を行っている現在から振り返りますと、浦島太郎の世界のようです。学位を取得した後は、薬物動態の解析、遺伝子組換え蛋白質の体内動態、NEC のパソコン(98)を用いた HPLC システムと薬物動態速度論解析システムの融合による一貫処理システムの構築、という具合に薬物動態学の研究の道を歩んできました。さらに兵庫県立西宮病院泌尿器科および京都府立医大第二外科学教室との共同研究を通じて腎移植患者における免疫抑制剤シクロスポリン A の体内動態研究に従事しました。しかし、90 年代に入りますと、ハーモナイゼーションが我が国にも浸透してきたために、薬物動態研究はパッケージ化され、極論すれば一般薬理試験と同様、定常状態に落ち着いてしまいました。2000 年に入りますと、分子生物学研究の成果が花盛りとなり、薬物動態学分野においても遺伝子レベルでの解析手法が盛んに導入されるようになり

□ワンポイント解説□

6年制の完成まであと2年。薬系大学の基礎研究軽視が止まらない。次世代に繋ぐ薬学教育に基礎研究力は必須なはずなのに、サステナビリティを問う声は少ない。

ました。最初は肝薬物代謝酵素の SNP 解析が主流でしたが、そのうちに能動輸送担体(トランスポーター)研究に導入され、今日の隆盛に至っています。ご多分にもれず当研究室におきましても薬物動態の変動の機構解明にトランスポーター研究手法を導入してはいますが、私個人としましては冷静に見守っています。何故なら吸収・分布・代謝・排泄の諸過程において能動輸送が関与しているのは極限られた薬物でしかないからです。95%以上の薬物の体内動態は受動輸送で行われています。体内動態が受動輸送によるのであれば、その輸送機構を究明することの意義は少ないと考え、輸送を制御することにより薬物投与の精密化を行う研究へと軸足を移してきています。時あたかもナノテクノロジーの進歩により、かつては考えもつかなかった微細加工が可能となり、新規の微粒子製剤による薬物動態の精密化の道へ突き進むこととなりました。

従来、マイクロカプセルなどの微粒子製剤はバッチ法で調製されていましたが、私は 1 粒子ずつの個別製造法を確立しました。バッチ法には大きな欠点があります。即ち、できあがる粒子

サイズが大きい変動を示し、かつ薬物の封入率が低いという点です。原薬が高価なペプチド、蛋白、核酸の場合には低い封入率は開発の続行の可否を左右する重大なポイントになります。この欠点を克服したのが個別製造法です。代表的なナノテク技術であるインクジェット法を応用して三層マイクロカプセル製造装置を開発しました。表層、薬物層、基底層の三層から成る経口投与用マイクロカプセルです。用途は経口吸収率の改善です。薬物と吸収促進剤を解離させることなく吸収膜面へデリバリーするためのデバイスです。また、徐放性製剤、大腸デリバリー製剤への応用も可能です。目下、900 ミクロンのサイズの粒子まで量産可能です。次は、100 ミクロン以下の微小サイズの三層マイクロカプセルの製造を目標にしています。理由は徐放性およびターゲティング・タイプの注射剤への応用です。

第二の微粒子製剤は溶解性マイクロニードルです。水溶性の洩糸性ポリマーであるコンドロイチン硫酸、デキストラン、ヒアルロン酸、アルブミンなどを基剤として用いて、 1 cm^2 当たり長さに約 $500\ \mu\text{m}$ 、基底部直径約 $300\ \mu\text{m}$ の円錐

状のニードルを約 200 本集積したパッチ製剤です。薬物は固体分散体として皮膚の表皮～真皮の深さに相当する挿入部位(先端部)に封入されています。皮膚に挿入後、2, 3 分で基剤は溶解しますので皮下注射に匹敵する薬物の吸収速度が得られます。従来の吸収促進剤を用いる経皮吸収製剤 TDDS で吸収促進をかけられる薬物には限りがありますが、溶解性マイクロニードルを用いれば、ペプチド・蛋白薬、遺伝子 DNA、ワクチンなどの高分子薬の TDDS 化が可能となります。科学技術振興機構 JST の助成事業として GMP を想定した製造装置を開発しました。技術要素としては半導体製造分野で用いられている微細加工技術がふんだんに取り入れられています。GMP 工場内に設置することにより、臨床試験用の治験薬の製造へと進んでいく予定です。

このように 40 年近くにわたる研究を通じてラットにおける体内動態研究から臨床薬物動態試験用治験薬の製造に至るまで多岐にわたる研究を行ってきていますが、根本には薬物動態を手掛かりとして疾病に苦しむ患者さんへ一日も早く良い製剤を届けたいという願いがあります。

(3) 書籍紹介:「抗体医薬のための細胞構築と培養技術」

大政 健史 監修

シーエムシー出版 2010年6月10日発行(65,000円+税)

近年、世界的に低分子医薬品の上市が難しくなっている反面、タンパク質医薬品の市場は拡大しつつあり、特に、血液タンパク質や抗体医薬品は今後さらなる成長が予想されている。ヒト型タンパク質の合成においては、バイオテクノロジー技術の応用が欠くことができないわけであるが、本書は、タンパク質医薬品製造技術の最近の動向から、遺伝子組み換え、遺伝子導入、細胞培養そして目的とするタンパクの分

離精製技術までを専門家が詳細に解説している。さらに、レギュラトリーサイエンスに加え、プロダクションサイエンスという新しい学問分野を提唱し、細胞工学分野の研究者が予めゴールを想定して研究を行う重要性を提言している。

本書は、細胞工学における基礎概念から最新の動向まで幅広くまとめたものである。開発研究に携る者にお勧めしたい参考書である。

(文責:HAB 研究機構 事務局)

抗体医薬のための細胞構築と培養技術・目次

【第1編 細胞培養による蛋白質生産】

- 第1章 細胞培養の始まりと意義
- 第2章 蛋白質医薬品製造技術の動向ー抗体医薬を中心にー

【第2編 動物細胞における細胞工学】

- 第1章 宿主ベクター系と組換え技術
- 第2章 不均衡変異導入法による動物細胞育種法の開発
- 第3章 組換え酵素を用いた遺伝子増幅技術
- 第4章 抗体医薬に代表される糖タンパク質製剤の新しい評価技術ーレクチンマイクロアレイによる糖鎖構造のディファレンシャル解析ー
- 第5章 ヒト人工染色体技術の抗体医薬への利用
- 第6章 新しいDNAチップ"3D-Gene"を用いた解析法とその応用
- 第7章 薬効に関わる糖鎖構造の不均一性から解放された抗体医薬品製造システムの構築

【第3編 細胞の代謝および培地設計】

- 第1章 細胞培養における培地設計について
- 第2章 無血清培地の最適化手法について
- 第3章 植物由来多糖を利用した新規培地添加剤と抗体精製後廃液の再生利用
- 第4章 魚由来血清の応用と実用化
- 第5章 システム工学的アプローチを用いた細胞設計

【第4編 小規模細胞培養技術】

- 第1章 細胞培養におけるカイネティックスー培養方法および解析方法を中心にー
- 第2章 小規模細胞培養技術ー培養装置から、センサー技術、single-use technology までー
- 第3章 細胞培養における single-use technology
- 第4章 シングルユーズ培養バッグによる微生物・動物細胞培養

【第5編 細胞培養における大規模培養技術】

- 第1章 細胞培養槽の数値シミュレーションとその応用
- 第2章 溶存ガスの交換効率に視点をおいた動物細胞培養のスケールアップ

【第6編 蛋白質医薬品における分離精製と品質管理】

- 第1章 蛋白質医薬品製造における分離精製
- 第2章 超遠心分析を応用した蛋白質会合凝集の評価法
- 第3章 抗体会合体の定量的評価の課題
- 第4章 経済性を考慮した抗体医薬品の分離精製技術
- 第5章 抗体医薬品のクロマト分離プロセス
- 第6章 抗体医薬品におけるテーラーメイド精製技術を目指した新規アフィニティ精製リガンド開発
- 第7章 バイオ医薬品の製剤化技術
- 第8章 抗体医薬品開発における品質の確保について
- 第9章 コンパラビリティ・品質恒常性のための製造方法とは

※製品情報、著者等の詳細はシーエムシー出版(<http://www.cmcbbooks.co.jp/>)で紹介しています。

8. 会議議事録

(1) 第 20 回理事・監事会議事録(抜粋)

日時:2010年2月15日(月)、18:00-20:00
場所:東京駅地下八重洲クラブ第11会議室

定刻に至り、事務局から定款所定数を満たしたので有効に成立した旨が報告された後、定款39条に基づいて深尾立理事長が議長となり第20回理事・監事会が開催された。また、議事録署名人として、岡希太郎理事、小林智理事を選任した後、議案の審議に入った。

審議事項

1)事務局より、2009年度活動報告案が説明された。審議の結果、2009年度活動報告案は理事会案として承認された。

2)諏訪俊男財務委員長より、2009年度補正予算案が説明された。一般会計は、賛助会員退会につき、3口分の賛助会費収入が減じたこと、支出に関してはほぼ予算どおりであったことが説明された。

事業会計収入の部は、試料提供事業収入が好調だったこと、支出の部で円高が進んだため、パートナーシップ等NDRIへの支払いが予算よりも減じたため、最終的に黒字となることが説明された。

審議の結果、2009年度補正予算案は理事会案として承認された。

3)事務局より、2010年度活動計画案が説明された。

雨宮理事より人試料委員会の報告書を受けて、人試料委員会の報告をもとに、次の活動を行っていくために、コーディネーターの準備・養成等を活動計画に加えてほしいとの意見が出され、協議の結果、2010年度は予備費を増額して充

てることとした。協議の結果、理事会案として承認された。

4)諏訪俊男財務委員長より、2010年度予算案が説明された。

協議の結果、理事会案として承認された。また、総会で予算案が承認されるまでの間、本予算案で暫定的に事業を運営していくことも承認された。

5)事務局より、第4期倫理委員の任期が本年5月末までであることが報告された。新倫理委員に関して検討をしたが、結論がでなかったため、次回の理事会までに各理事は候補者を人選し、事務局まで推薦することとした。

また、雨宮理事より理化学研究所からも委員を推薦してもらうことが提案された。

議案審議の後に、以下の報告がなされた。

1)事務局より、佐藤理事の報告が代読され、2010年度のパートナーシップは2009年と同額となったとのことであった。

2)深尾理事長より、1月18日に開催された倫理委員会在り方委員会での検討に関して報告された。概要は以下のとおりである。

・HAB にヒト臓器・組織の供給を依頼する場合は、所属機関倫理委員会でヒト組織を用いることの妥当性、使用方法、適正な試料量などを十分に審査してから申請をすること。

・HAB は申請書の書式を変更し、使用者側の責任をはっきりと明記し、MTA とする。

・HAB は申請書の提出を受けて、事務局で確認を行い、類型化した研究等で書類に不備がない場合は理事長の決裁を受ける(確認審査)。

新規の研究、新規の申請者等に関しては倫理委員会に審査を依頼する。

在り方委員会委員諏訪理事より、製薬会社はヒト組織の使用にあたり、自社内の倫理委員会で審査免除とするような動きがあるという報告を聞いた。しかし、ヒト組織の使用に当たっては使用者責任を明確にする意味でも、使用者の所属機関でしっかりと審査をするべきであると考えとの補足説明がなされた。

小幡オブザーバーより以下の追加発言がなされた。

HAB の責任と、使用者の責任を明確に区別すべきであり、その責任の所在を明確にすることで市民の理解を得られると考える。

ゲノム指針も公開されて 7、8 年たち、見直しの作業に入っていること(研究目的、匿名化など)、理研 BRC の供給するヒト ES 細胞も二重審査を止め、研究者の所属する機関の倫理委員会での審査承認のみの一重審査にしたこと、などの理由から HAB の倫理委員会審査に関しても見直し、使用者の責任を明確にして、審査を簡易化する時期である。

また、新規の申請者や新規の研究計画に関しては二重審査が必要かということに関しても、継続して検討していったほうがいい。

在り方委員会委員岡理事より、HAB は人試料委員会の報告書を受けて、死体腎臓提供ドナーから肝臓等の提供を受けることを検討している。この場合の匿名化の問題など結論を出さなければいけない問題があるが、小委員会のまとめには賛成する。HAB への申請者のリクエストに迅速に対応できるようにしていく必要があると思う。以上の討議を経て、在り方委員会で検討した審査方法に関して、理事会として承認された。次回の理事会までに内規等の改正案を事務局で作成することとした。

3) 事務局より、「バイオバンク構想の法的・倫理的検討-その実践と人間の尊重」が上智大学出版より 12 月に発行されたのを受けて、HAB で 250 冊購入し、HAB 正会員、賛助会員、その他関係機関、関係学会宛てに献本したことが報告された。

以上

(2) 第 21 回理事・監事会、第 8 回評議委員会議事録(抜粋)

日時:2010 年 5 月 21 日(金)、12:10-13:10

場所:昭和大学 1 号館 6 階会議室

定刻に至り、事務局から定款所定数を満たしたので有効に成立した旨が報告された後、定款 39 条に基づいて深尾 立理事長が議長となり 21 回理事・幹事会、第 7 回評議委員会合同会議が開催された。また、議事録署名人として、岡希太郎理事、佐藤哲男理事を選任した後、議案の審議に入った。

審議事項

1) 小林 智委員長より、2009 年度活動報告案が説明された。

また、深尾理事長より、先に厚生労働大臣に提出した要望書については、厚生労働省の臓器移植対策室長に手渡した後、同省内で検討予定である旨の補足説明がされた。審議の結果、2009 年度活動報告案は理事会案として承認された。

2) 事務局より、2009 年度決算案が説明された。一般会計については、賛助会員 2 社が退会し

たこと、また、支出に関してはほぼ予算どおりで執行されたことが説明された。

事業会計収入の部は、試料提供事業収入が順調だったこと、円高のため、パートナーシップ等 NDRI への支払いが予算よりも少なくなったため、最終的に黒字となったことが説明された。一方、外部の学術集会への協賛金の支出に関して、一定の基準が必要ではないかという意見があり、今後事務局会議で基準作りをすることとした。審議の結果、2009 年度決算案は理事会案として承認された。

決算報告の後、本決算案に関して武井元昭監事より5月20日に市川研究所に於いて証憑書類を精査した結果、適正妥当と認められたとの監査報告があった。

3) 小林 智委員長より、2010 年度活動計画案が説明された。

また、雨宮理事より人試料委員会の報告書・意見書、顧問会議での検討を受けて、今年度はワーキンググループを設置して具体的な準備を行いたいとの提案があり、協議の結果理事会案として承認された。

また、杉山理事より「日本人特有の薬物代謝を検討する」といったような主題で研究助成を受け、ドライビングホースをつけることも検討したほうがいいのではないかという提案がされた。

4) 事務局より、2010 年度予算案に基づき説明

された。協議の結果、理事会案として承認された。

5) 役員(監事)の交代:事務局より、現役員(第5期)の任期が2011年5月31日までであるが、武井元昭監事が健康上の理由で辞意を申し出られたことが説明された。武井監事より後任監事として横澤良和氏が推薦され、協議の結果、監事の交代が承認された。なお、理事長より武井監事に謝意が述べられ、武井監事の退任の挨拶と、横澤新監事より自己紹介があった。

議案審議の後に、以下の報告がなされた。

1) NDRI 関係:佐藤哲男理事より、3月にNDRIを訪問した際の会議議事録と、NDRIの創立30年について、祝辞を送った旨の報告があった。

2) HAB 研究機構ヒト組織提供規定案:先の理事会で事務局より提案された外部へヒト組織を提供する際の規定について、事務局原案が提示され、審議の結果、承認された。

なお、Material Transfer Agreement (MTA) 案に関しては原案をもとに継続して検討することとした。

3) 倫理委員改選:深尾理事長より、第5期倫理委員名簿について説明があり、理事会から選出される2名については理事長が後日指名することです承された。

以上

(3) 第8回総会議事録(抜粋)

日時:2010年5月21日(金)、13:20-13:50

会場:昭和大学 上條講堂

出席者数:64名(内、委任状21名)

定刻に至り、事務局から開会が宣され、本日の総会は定款所定数を満たしたので有効に成立

した旨を告げられ、議長の選任方法を諮ったところ、満場一致をもって深尾 立理事長が選任された。

続いて議長より挨拶の後、以下の議案審議に入った。

- 1) 第1号議案: 2009年度活動報告
小林 智委員長より、HAB研究機構2009年度活動報告案が説明され、これを議場に諮ったところ、満場一致でこれを可決した。
- 2) 第2号議案: 2009年度決算報告
諏訪俊男委員長より、HAB研究機構2009年度決算案が説明され、これを議場に諮ったところ、満場一致でこれを可決した。
決算報告の後、本決算案に関して武井元昭監事より5月20日に市川研究所に於いて証憑書類を精査した結果、適正妥当と認められたとの監査報告があった。
- 3) 第3号議案: 2010年度活動計画案
小林 智委員長より、HAB研究機構2010年度活動計画案が説明され、これを議場に諮ったところ、満場一致でこれを可決した。
- 4) 第4号議案: 2010年度予算案
諏訪俊男委員長より、2010年度予算案が説明され、これを議場に諮ったところ、満場一致でこれを可決した。
- 5) 第5号議案: 役員交代について
深尾理事長より、現役員(第5期)の任期が2011年5月31日までであるが、武井元昭監事が健康上の理由で辞意を申し出られ、後任監事として横澤良和氏が推薦されていることが説

明された。監事の交代を議場に諮ったところ、満場一致でこれを可決し、選任された横澤良和氏はその就任を承諾した。

なお、理事長より武井監事に謝意が伝えられ、武井監事の退任の挨拶と、横澤良和新監事より自己紹介があった。

議案審議の後に、以下の報告がなされた。

1) NDRI 関係

佐藤哲男理事より、3月にNDRIを訪問した際の会議議事録と、NDRIの創立30年について、祝辞を送った旨の報告があった。

2) ヒト組織供給事業の手続きおよび倫理委員会関係

事務局より本日の理事会でHAB研究機構ヒト組織提供規定が承認されたこと、そしてこの変更に伴い、申請書の書式を変更することが併せて報告された。

3) 倫理委員改選

深尾理事長より、本日開催された理事会で、第5期倫理委員が選任されたことが報告された。

以上

(4) 第47回倫理委員会議事録(抜粋)

審査日: 2010年6月16日(月)、18:30-20:30

場所: 東京駅地下八重洲クラブ第1会議室

事務局より定足数の確認があった後、第5期倫理委員長について諮ったところ、中村雅美委員が選任され、本人もその就任を承諾した。続いて議長より挨拶の後、第47回倫理委員会が開催された。なお、佐々木宏之委員を議事録署名人に選任した。

審議事項

・ NDRIからのヒト耳介軟骨および血液試料の入手および取り扱いについて

HAB研究機構賛助会員XK社より、研究申請書、研究倫理審査証明書が提出されたのを受けて審査を行った。

申請者より研究計画に関して説明がされた後に、委員から先行している研究と本研究の位置づ

けになどに関して補足説明が求められた。

また、感染症の検査に関して、アメリカの移植基準で摘出され研究用に供給されたものが、わが国の研究機関で移植基準以上に厳しい基準を設けていることに関して、ヒト由来試料は未知のウイルス等に感染している可能性もあるため、P2施設やバイオハザードの教育訓練等実際の運用面に対応すべき問題であるという意見がだされた。

申請者退室後に審査をおこなった結果、本日の委員会のコメントに基づいて申請書提出する

ことを条件に承認とした。なお、再提出される申請書は持ち回りで確認することとした。

・ NDRI からのヒト肝臓試料の入手および取り扱いについて

HAB研究機構正会員 XK 氏より、ヒト肝臓試料を用いた研究申請書が提出された。

以上の質疑を経て、審査を行った。審査の結果、本日の委員会のコメントに基づいて申請書提出することを条件に承認とした。なお、再提出される申請書は持ち回りで確認することとした。

以上

9. お知らせ

(1) 杉山雄一先生 紫綬褒章を受章

HAB 研究機構の理事でいらっしゃいます杉山雄一先生(東京大学大学院薬学系研究科)が、平成 22 年 4 月 29 日発令の春の褒章において、紫綬褒章を受章されました。

紫綬褒章とは「学術・芸術上の発明・改良・創作に功労のあった人に対して、表彰の意味で国家が授与する褒賞」である。本年 6 月に杉山雄一教授はこの紫綬褒章を受章されました。

その 6 月 30 日に東京ドームホテル天空の間において盛大な祝賀会が開かれ、600 名を越える多くの人たちが集まりました。そこには薬学領域の高名な先生の姿を中心に驚くほど多数みられ、またその他の分野の高名な学者先生たちに満ちあふれた盛大なパーティーになりました。これはすなわち今回の叙勲が薬学研究の歴史においていかに偉大な業績であるかを示しているからです。それはこれまでの杉山先生の研究の歴史を振り返ることにより明白なものとして受け止められます。

杉山先生の研究領域は生体内での薬物の動態・代謝に関して、薬物速度論を基盤とした数理モデルを用いて、代謝酵素、トランスポーターなどの分子機能を細胞・臓器・全身レベルまで連結し、理解することにある。そしてヒト体内での薬物動態や薬物間相互作用の予測を明らかにし、その結果

創薬、医薬品適正使用に寄与することを目的にしたものである。

すなわち国内での研究活動に対しては、日本薬剤師会賞(1995)、日本薬物動態学会賞(2001)、日本薬学会賞(2004)などを受賞されました。また国際的には世界薬学連合賞(1994)、米国薬学連合賞(2003)、世界薬学連合賞などを受賞されました。そしていまや先生は薬物動態研究の世界的な権威者としてきわめて多忙な活躍をされ今日に至っておりますが、これぞまさにわが国の紫綬褒賞を受章すべき偉大な存在となられた次第です。

最後に、私たちの所属する HAB 研究機構における杉山先生の関わりは以下のとおりです。杉山先生は HAB 協議会設立(1994)の当初から発起人として参加し関与され、2002 年以後は NPO 法人としての HAB 研究機構の設立に多大な貢献をされました。そして現在のご多忙のなか HAB 理事として、本会の学会活動の中心的存在として活躍しておられます。最後に創薬の全体を俯瞰した研究のリーダーとして、一層のご活躍を期待いたします。

(文責:東京薬科大学名誉教授 須賀哲弥)



(2) 吉川泰弘先生 日本獣医学会越智賞を受賞

平成22年7月17日、HAB研究機構で元理事・監事をお勤めいただいた吉川泰弘先生(東京大学大学院農学生命科学研究科)の日本獣医学会越智賞受賞祝賀会が開催されました。

東京大学名誉教授吉川泰弘先生が「動物由来感染症の統御に関する研究」で越智賞を受賞されました。この越智賞は「獣医学の学術研究あるいは教育の振興に顕著な功績をおさめた研究者」に授与される賞ということで、7月17日には学士会館において、吉川先生の越智賞受賞をお祝いで盛大な祝賀会が開かれました。祝賀会には、吉川先生の業績をたたえるため、全国から感染症領域、獣医学領域の研究者や行政関係者、そして同窓生等多くの方が集まりました。

吉川先生は東京大学農学部畜産獣医学科をご卒業後、同大学院に進学され農学博士を取得されました。大学院終了後は、国立予防衛生研究所(現国立感染症研究所)、東京大学医科学研究所で、ウイルス学領域の研究に従事されました。その後、国立感染症研究所筑波医学実験用霊長類センターにセンター長として転任され、さらに1997年からは、東京大学大学院農学科学生命研究科実験動物学教室を主宰され、本年3月に御定年とされました。

吉川先生のご研究は、麻疹ウイルス、パラミクソウイルスのご研究からサル類の疾患モデル、そして人獣共通感染症学と広範におよび、すぐれた研究業績を上げられています。また、内閣府食品安全委員会プリオン専門調査会では座長を務められ、BSE問題の解決にご尽力になられました。

HAB研究機構との吉川先生の関わりは、HAB研究機構の前身であるHAB協議会時代に第2期理事(1996年4月1日から1998年3月31日まで)そして第3期監事(1998年4月1日から2000年3月31日まで)としてご尽力いただきました。また、霊長類センター長時代にはサルの肝臓を用いた薬物代謝試験、そして東京大学農学部実験動物学教室時代には、フィリピンやタイで捕獲したコウモリの肝臓を用いた薬物代謝試験でHABと共同研究を行ってきました。

吉川先生はこの春から、東京大学食の安全研究センター特任教授、北里大学獣医学部人獣共通感染症学研究室教授として活躍されています。先生の益々のご発展をHAB一同心より祈念いたします。

(文責:HAB研究機構 事務局)



(3)第 17 回市民公開シンポジウム 開催のお知らせ

第 17 回 HAB 研究機構市民シンポジウムは、参加者の皆様からの要望が多い疾病の中から「目の病気」を取り上げることとしました。高齢化社会に伴い、目に悩みをお持ちの方も増えていることと思います。普段あまり意識をしない目ですが、目の病気を軽視して放置しておく手遅れとなってしまう場合もあるとのこととです。

まず、今回のシンポジウムは「加齢と目の病気」と題して、千葉大学大学院医学研究科眼科学の山本修一教授よりご講演をいただきます。引き続き、

千葉大学大学院医学研究科眼科学の馬場隆之先生より「急増する加齢黄斑変性」と題してご講演をいただきます。欧米では 65 歳以上の 4 人に 1 人が加齢黄斑変性を持っているといわれ、わが国でも最近患者が急増していると言われていています。近年では、この加齢黄斑変性も薬によって治療できるようになってきたとのことで、ノバルティスファーマの植田誠子先生から加齢黄斑変性治療薬の開発についてご講演をいただきます。どうぞご関心をお持ちの方はご参加下さい。

第 17 回 HAB 研究機構市民公開シンポジウム

日時： 2010 年 10 月 23 日(土曜日)13 時 00 分から

会場： 慶應義塾大学薬学部芝共立キャンパス
マルチメディア講堂

参加費： 無料(要予約)

プログラム

加齢による目の病気

千葉大学大学院医学研究科眼科学 山本修一先生

急増する加齢黄斑変性

千葉大学大学院医学研究科眼科学 馬場隆之先生

新しい加齢黄斑変性治療薬の開発について

ノバルティスファーマ株式会社 植田誠子先生

(4)第 18 回 HAB 研究機構学術年会 開催のお知らせ

第 18 回 HAB 研究機構学術年会は 2011 年 5 月 20 日(金)、21 日(土)に開催いたします。東北大学大学院薬学研究科教授の山添 康先生に学術年会長をお願いしまして、現在組織

委員会で特別講演、招待講演、シンポジウムの内容に関しまして検討をしております。決まり次第ホームページ等でご報告いたしますので、ご参加のほどよろしくお願ひします。

(5)「会員の頁」に掲載する原稿募集

賛助会員および正会員の皆様からの原稿を募集致します。研究所や研究の紹介など、特に内容は問いません。多数のご応募をお待ち申し上げます。また、今後は会員の皆様に原稿の依頼をお願い致したく考えております。ご協力をお願い申し上げます。

(6)正会員および賛助会員の募集

正会員：入会金 10,000円
 年会費 8,000円
 賛助会員：年会費 一口 70,000円

問合わせ先:HAB 研究機構事務局(巻末参照)

HAB 研究機構 賛助会員一覧

1	味の素製薬株式会社	31	武田薬品工業株式会社
2	あすか製薬株式会社	32	田辺三菱製薬株式会社
3	アステラス製薬株式会社	33	中外製薬株式会社
4	アスピオファーマ株式会社	34	帝國製薬株式会社
5	アンジェスMG株式会社	35	トーアエイヨー株式会社
6	エーザイ株式会社	36	株式会社トクホン
7	大塚製薬株式会社	37	富山化学工業株式会社
8	株式会社大塚製薬工場	38	鳥居薬品株式会社
9	小野薬品工業株式会社	39	ニチバン株式会社
10	花王株式会社	40	日産化学工業株式会社
11	財団法人化学物質評価研究機構	41	日東電工株式会社
12	科研製薬株式会社	42	ニプロパッチ株式会社
13	株式会社化合物安全性研究所	43	日本化薬株式会社
14	株式会社カネボウ化粧品	44	日本ケミファ株式会社
15	キッセイ薬品工業株式会社	45	日本新薬株式会社
16	杏林製薬株式会社	46	日本たばこ産業株式会社
17	協和発酵キリン株式会社	47	日本チャールス・リバー株式会社
18	興和株式会社	48	日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
19	参天製薬株式会社	49	バイエル薬品株式会社
20	株式会社三和化学研究所	50	久光製薬株式会社
21	株式会社JCLバイオアッセイ	51	ファイザー株式会社
22	シュERING・プラウ株式会社	52	富士ソフト株式会社
23	塩野義製薬株式会社	53	マルホ株式会社
24	株式会社資生堂	54	三菱化学メディエンス株式会社
25	株式会社ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング	55	明治製菓株式会社
26	株式会社新日本科学	56	持田製薬株式会社
27	積水メディカル株式会社	57	ヤンセンファーマ株式会社
28	千寿製薬株式会社	58	リードケミカル株式会社
29	第一三共株式会社	59	リンテック株式会社
30	大正製薬株式会社	60	ワイス株式会社

(2010年9月 現在 60社・五十音順)

HAB研究機構とは？

1. ヒト由来試料の有用性に関する資料の刊行

機関誌として「NEWSLETTER」を年2回発行しています。こちらには各界の先生方よりヒト組織の利活用についてのご意見や、実際にヒト試料を使った研究者の報告などを一般の方々にも判りやすく掲載しています。

また、一般の方々からのご意見も随時募集しております。

2. ヒト由来試料利活用に関する科学的、倫理的情報の調査研究事業

研究推進委員会では、HAB 研究機構が入手したヒト試料を国内の研究者に提供して、ヒト試料の有用性を実証するために、共同で科学的研究を推進しています。

また生命倫理研究委員会ではヒト試料に関する倫理問題に関しての調査を行っています。

3. ヒト由来試料の有用性に関する学術的交流事業

年1回、学術年会を開催し、疾病のメカニズムの解明や医薬品の開発に、ヒト由来の組織・細胞がどのように活用されているか、その過程における技術的および倫理的な問題について、研究者だけではなく広い分野の方々と交えて議論しています。

こちらには一般市民の方もご参加頂けます。

4. 国外の非営利団体から供与を受けたヒト由来試料を用いた共同研究事業

ヒト由来試料の有用性を広く実証するために、米国の非営利団体 NDRI (The National Disease Research Interchange) と国際パートナーシップの協約を締結しております。このヒト由来試料を用いて研究を行う際には、外部有識者を含む倫理委員会において厳正な審査を受けることが課せられています。

HAB研究機構 役員一覧

2010年9月現在

理事長	深尾 立	独立行政法人労働者健康福祉機構	千葉労災病院	院長
副理事長	池田 敏彦	横浜薬科大学	教授	
	小林 眞一	聖マリアンナ医科大学	教授	
理事	雨宮 浩	国立小児病院	小児医療研究センター	名誉センター長
	五十嵐 隆	日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社	薬物動態安全性研究部	
	泉 高司	第一三共株式会社	研究開発本部	薬物動態研究所
	岡 希太郎	東京薬科大学	名誉教授	
	神村 秀隆	アステラス製薬株式会社	開発本部	代謝研究所
	小林 英司	自治医科大学	先端治療開発部門	客員教授
	小林 智	独立行政法人	医薬品医療機器総合機構	顧問
	佐藤 哲男	千葉大学	名誉教授	
	須賀 哲弥	東京薬科大学	名誉教授	
	杉山 雄一	東京大学大学院	薬学研究科	教授
	諏訪 俊男	慶応義塾大学	薬学部	教授
	堀井 郁夫	ファイザー株式会社		
	森脇 俊哉	武田薬品工業株式会社	医薬研究本部	探索研究センター
	安原 一	昭和大学	医学部	教授
	山添 康	東北大学大学院	薬学研究科	教授
	吉田 武美	昭和大学	薬学部	教授
監事	飯島 倍雄	元 中小企業金融公庫		
	横澤 良和	家田化学薬品株式会社		

編集後記

- 2010年5月21日(金)、22日(土)に「創薬とヒト組織利用－薬物と副作用予測への挑戦－『細胞工学からのメッセージ』」を主題とした、第17回HAB研究機構学術年会在が開催されました。ファイザー株式会社の堀井郁夫先生を年会長に迎え、組織委員の先生方にもご尽力頂きまして、当日は総計約230名の参加者により、各テーマに沿ったシンポジウム発表および討議が活発に行われました。また、異分野研究者との交流の場として企画されたランチョン・プレゼンテーションもご好評を頂きました。
年会2日目に開催された市民公開シンポジウムでは「インフルエンザ」をテーマとして取り上げ、感染症対策・治療の第一線で活躍される先生方や、新しい治療薬開発に携わった研究者の先生の講演を通じて、多くの市民の皆様が昨年の新型インフルエンザ大流行を振り返り、改めて予防の大切さを再確認されたようでした。シンポジウムの講演内容は、叢書にまとめて皆様にお届けするため、事務局にて準備を進めておりますので今しばらくお待ちください。
- 次回の学術年会は、東北大学大学院薬学研究科の山添康先生を年会長にお迎えし、2011年5月20日(金)、21日(土)に開催することが決定しております。プログラム詳細は、ホームページ内の特設ページにて公開していきますので、ご参照頂き、皆様お誘い合わせの上、是非ともご参加頂けますよう、お願いいたします。
- 2010年10月23日(土)に、第17回市民公開シンポジウムを開催いたします。テーマを「加齢による目の病気」とし、人間にとって重要器官である目の病気の概要、なかでも急増傾向にある“加齢性黄斑変性”に関しては、その病態と治療薬についてを専門の先生方に詳しくご解説頂きます。シンポジウムについての詳細情報は、HAB研究機構ホームページにて公開しております。ご参照頂き、是非ともご参加頂けますようお願いいたします。

(HAB研究機構 事務局)

NEWSLETTER Vol. 17 No. 1 2010 09 27

2010年9月27日 印刷・発行 特定非営利活動法人エイチ・イー・ビー研究機構

編集責任者 広報担当理事 岡 希太郎
発行責任者 理事長 深尾 立

広告取扱所 東京都渋谷区東 1-2-7
株式会社メディコム
TEL: 03-5774-1120
FAX: 03-5774-1124

発行所 HAB研究機構事務局
〒113-0032
東京都文京区弥生 2-4-16
学会センタービル 4階
TEL/FAX: 03-3815-1909
<http://www.hab.or.jp/>

印刷所 東京都千代田区三崎町 3-10-5
株式会社大成社
TEL: 03-3263-3701
FAX: 03-3262-4876

© Copyright, 2010, by HAB Research Organization

BD Gentest™

Partners in the search for new drugs through innovative ADMET solutions

How many items?

BD Gentest has

More than 300 items!!

How many years?

BD Gentest has experience in ADMET

More than 15 years!!



Helping all people
live healthy lives

BD Gentest 検索

<http://www.bdj.co.jp/gentest/>

日本ベクトン・ディッキンソン株式会社
〒107-0052 東京都港区赤坂4-15-1 赤坂ガーデンシティ
お客様情報センター ☎ 0120-8555-90
www.bd.com/jp/

*BD、3Dロゴおよびその他の商標はBecton, Dickinson and Companyが保有します。©2010 BD

世界の優れた技術をノーサンから

in vitro 薬物動態関連試薬

大腸菌発現系P450s

Cypex in UK

P450s substrates, metabolites

Cypex in UK

抗ヒト・ラットP450抗体

NOSAN in Japan

ヒト・動物由来血漿/血清

Bioresource in USA

動物非凍結・凍結血液/血漿/血清

NARC in Japan

肝・腎特異的毒性マーカー評価キット

Argutus in Ireland

multiple *in vitro* 細胞毒性評価キット

Xenometrix in Switzerland

薬物動態受託試験

代謝物生合成 (Bio reactor)

Cypex in UK

NOSAN の ADME/Tox 試薬・受託

日本農産工業株式会社 ライフテック部
〒220-8146 神奈川県横浜市西区みなとみらい2-2-1
Tel : 045-224-3733 E-Mail : bio@nosan.co.jp <http://bio.nosan.co.jp>

25th JSSX Annual Meeting in Tokyo

The Japanese Society for the Study of Xenobiotics(JSSX)

日本薬物動態学会 第25回年会(東京)

The Role of Drug Metabolism and Pharmacokinetics on Bridging
Drug Discovery/Development and Clinical Research

創薬と臨床の架け橋としての薬物動態学の役割

October 7-9, 2010 会期:平成22年10月6日(水) 市民公開講演会
平成22年10月7日(木)~9日(土) 年会

OMIYA Sonic City 場所: 大宮ソニックシティ

Chair : Masahiro Hayashi, Ph.D. 年会長: 林 正弘 (東京薬科大学)
(Tokyo University of Pharmacy and Life Sciences)

Distinguished Lectures

1. Bengt Roland Långström (Uppsala University, Sweden)
2. Shiew-Mei Huang (FDA, USA)
3. Hiroki Ueda (RIKEN CDB, Japan)
4. Thomas A. Baillie (University of Washington in Seattle, USA)

JSSX 25th Anniversary Symposium

Towards the Next Stage of DMPK Research by Integrating Uncovered Roles of Enzymes and Transporters
- Challenges for Innovative Drug Discovery and Pharmacotherapy -

Symposia

1. JSSX Symposium for the Success in Drug Development 2nd Symposium
- PK/PD Based Functional Linkage for Drug Discovery and Development
2. Drug Metabolism Research in Asia:
Orphan P450 Enzymes, Natural Products, and Human Metabolite Formations
3. Transporter as the Cause of Disease and the Target of Pharmacotherapy
4. Fundamentals and Prospects of UDP-glucuronyltransferase (UGT) in Drug Development

Round Table Session

1. Chemically Reactive Drug Metabolites in Drug Discovery and Development
2. The Significance and Issues of Evaluating Intestinal Metabolism in Drug Discovery and Development
-Focused on CYP and UGT

Forum 2010

The Status and Future Perspective of Protein Drugs: Their Safety, Pharmacokinetics and Approval

Registration Information

Important Deadline Early Bird Registration: September 6 (Mon), 2010

Registration Fee	Early Bird	On Site	Banquet Fee	Early Bird	On Site
JSSX Member	JPY 10,000	JPY 12,000	JSSX Member	JPY 8,000	JPY 10,000
Non-member	JPY 13,000	JPY 15,000	Non-member	JPY 8,000	JPY 10,000
Graduate Student JSSX Member	JPY 6,000	JPY 8,000	Graduate Student JSSX Member	JPY 5,000	JPY 8,000
Under Graduate JSSX Member	Free*	Free*	Under Graduate JSSX Member	JPY 5,000	JPY 8,000

*For under graduate SSX members, an abstract book (JPY2,000) is not included in the free registration.

チャールス・リバーがお届けする ADME-Tox製品およびサービス

In vivo 受託試験

(non-GLP受託試験)

・候補化合物の初期In vivoスクリーニングサービス
・各種条件を組み合わせた薬物動態(PK)試験



血清血漿

(ketsueki@crl.com)

・分析に必要な各種ブランク血漿
(マウス、ラット、イヌ、ウサギ、サルなど)



手術動物

(surgery-jp@crl.com)

・薬物動態で必要となるカニューレーション手術を施した動物
・薬理・安全性試験で必要となる臓器摘出手術を施した動物も受注可能



In vitro 試薬

・ヒトおよび動物凍結肝細胞、ミクロソーム、S9、サイトソル
(代謝試験、酵素誘導試験、トランスポーター試験用など)
・肝細胞培養培地、発現系ミクロソーム、CYP450スクリーニングキット
・その他特注品

invitrogen | gibco
by life technologies™

日本チャールス・リバー株式会社

リサーチモデルサービス部 〒222-0033 横浜市港北区新横浜3-17-6 イノテックビル11F
TEL 045 (474)9336 FAX 045 (474)9341

E-mail : web_order@crl.com

<http://www.crl.co.jp>